

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 62

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Neurologie

PAR

*Nom et prénoms : KALAAJI Pauline*

*Date et lieu de naissance : 17 août 1992 à Besançon*

**Vascularites primitives et secondaires du système nerveux central :**

**étude descriptive épidémiologique, clinique, paraclinique et**

**thérapeutique d'une cohorte de 36 patients strasbourgeois**

Présidente de thèse : Madame le Professeur Christine TRANCHANT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent KREMER

## Liste des professeurs et des Maitres de conférences de la Faculté de Médecine.



### FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

• Président de l'Université  
 • Doyen de la Faculté  
 Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)  
 Doyens honoraires : (1976-1983)  
 (1983-1989)  
 (1989-1994)  
 (1994-2001)  
 (3.10.01-7.02.11)  
 • Chargé de mission auprès du Doyen  
 • Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel  
 M. SIBILIA Jean  
 M. GOICHOT Bernard  
 M. DORNER Marc  
 M. WANTZ Jean-Marie  
 M. VINCENDON Guy  
 M. GERLINGER Pierre  
 M. LUDÉS Bertrand  
 M. VICENTE Gilbert  
 M. BITSCH Samuel

Edition JUIN 2020  
 Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
 DE STRASBOURG (HUS)  
 Directeur général :  
 M. GAUTIER Christophe



#### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

#### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séamak  
 DOLLFUS Héliène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
 Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

#### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cheif P018	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRÉS Emmanuel P002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEM Mathieu P003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou- CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNALD Laurent P0188	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED • Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séamak P005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0017 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neurodiagnostic interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECKMEUR François P009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0113	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BLBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP • Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie • Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOHM-BURGER Nelly P0018	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option Biologie)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO • Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CHAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO • Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0183	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique: gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCHE Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM/HUS et Faculté	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luo-Matthieu P0068	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie • Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Athina P0082	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0083	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO • Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0084	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0090	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0085	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0086	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail • Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P008	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHÉ Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0200	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeire	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeire	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-C/COM / Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFER-SCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique/ NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0176	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepeire	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeire	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepeire	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepeire	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0096	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepeire	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique/ NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MALVILLEUX Laurent P0102	NRP5 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hauteperre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP5 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP5 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP5 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP5 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP5 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hauteperre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) • Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie • Serv. d'imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0100	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauteperre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service SAMU-SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u> Option : Médecine d'urgence
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP5 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP5 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0101	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hauteperre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP5 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou • Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hauteperre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP5 CS	• Pôle de Biologie • Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REMUND Jean-Marie P0126	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0106	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hauteperre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie • Serv. d'imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P012	NRP5 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Frands P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0187	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEBB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD • Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie 1 - Imagerie vésicérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michd P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VOAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0180	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie • Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertssu	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP • Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou • Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP5 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur	

**MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M001		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEM Xavier M012 (En disponibilité)		-Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO -Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses – Maladies tropicales Option – Maladies infectieuses
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M001		• Pôle d'imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMANS Laurent M039		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSSES Olivier M032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M018		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héloïse M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M014		• Pôle d'imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONQUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD • Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE-Christel M046 (En disponibilité)	CS	-Pôle de Biologie -Laboratoire de Cytogénétique-HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M021		• Pôle de Biologie -Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FLISETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie • Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'imagerie • Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBLE Fabrice M0033		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M001		• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS *	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie-virologie</u> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
HOCH Guillaume M0120		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS • Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0040		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique, NHC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGLET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0048	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aline M0127		• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Services Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
FENCREACH Erwan M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PIAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0084		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie-virologie</u> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie • Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> : transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERTE Isabell M0108		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0190		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepeire	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0088		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie-Virologie</u> (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepeire	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0089		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepeire	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0030		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Hautepeire	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltighem	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepeire	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCHA Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0078		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏH Christian	P0106	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0106	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBB-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0004	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0009	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pa	M0005	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0088	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepiere
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepiere
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepiere
Dr DELPLANCO Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • UC-SA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dr GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie • Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepiere
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie • Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie • Sedeur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie • Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dr TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Maladies vasculaires et Hypertension • Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)
- o pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)  
Mme D'ANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRC AD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KEFFER Bilgite	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Frands (Géronte) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MALLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. médicale) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.99	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.88	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biochimie, Informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHALVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CNOUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAJU Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RÉYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés.Chir.) / 01.09.13	RÜTTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.08
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HALPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Mrologie) / 01.09.15
HED Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.08	WEITZENBLUM Emmanuël (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirchleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.36.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.89.55.07.08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de JELBAU* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltghem - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumart - B.P. 96 - F - 67403 Ilkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Araace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" : 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UOECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) -

45 boulevard Clemenceau - 67062 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

“

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

”

Dédicaces et remerciements :

Je tiens tout d'abord à sincèrement remercier l'ensemble des membres de mon jury de thèse (Madame le Professeur Tranchant, Messieurs les Professeurs De Seze et Kremer, Madame le Docteur Quenardelle et Monsieur le Docteur Kremer), pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail, aux conseils qu'ils m'ont apportés et à leur présence en ce jour si spécial.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Laurent Kremer, mon directeur de thèse, qui m'a permis de travailler sur ce sujet passionnant et pour son aide régulière pour créer ce projet et le mener à bien. Merci également pour ta gentillesse, ton accessibilité et ta pédagogie dont j'ai pu bénéficier durant mon semestre dans ton service.

Je tiens à remercier spécialement le Professeur Christine Tranchant, Directrice du jury et Directrice du D.E.S de neurologie de Strasbourg, pour le soutien infaillible qu'elle offre depuis toujours à ses internes et pour la transmission de son art de l'examen neurologique. Je garderai pour toujours une grande fierté d'avoir pu être votre élève et apprentie.

Merci à mes Professeurs du CHRU de Strasbourg que je n'ai pas encore cités (Madame le Professeur Wolff, Messieurs les Professeurs Hirsch et Anheim) qui ont chacun écrit un chapitre dans l'ouvrage de mes connaissances et m'ont guidé dans ma formation de neurologue.

Merci à Madame le Docteur Carré, cheffe de service de Neurologie de Haguenau, ainsi qu'aux Docteurs Dentel, Lecoq, Pisché et Perriard qui ont été à mes côtés pour mon tout premier stage d'interne et grâce à qui j'ai fait mes premiers pas de médecin sereinement.

Merci à Monsieur le Docteur Sellal, chef du service de neurologie de Colmar, ainsi qu'aux Docteurs Ahle, Gaultier, Hauteclouque, Vuillemet, Stan, Dugay, Renglewicz et Lita, pour leur confiance et leur pédagogie.

Et à tous les médecins séniors qui m'ont transmis leurs compétences et leur savoir-faire, mais aussi bien souvent, leur soutien et amitié, qui me sont tout aussi précieux (Mesdames les Docteurs Montaut, Fleury, Nadaj-Pakleza, Philippi(s), Lauer, Bindila, Diaconu, Pierre-Paul, Lambert, Boulay, Valenti, et Messieurs les Docteurs Bigaut, Collongues, Carré, Chanson, Baloglu), un grand merci.

« *Choisis un travail que tu aimes, et tu n'auras pas à travailler un seul jour de ta vie* », disait Confucius. Je complèterais cette citation par « *Fais de tes collègues tes acolytes, et chaque jour de travail sera comme une journée entre amis* ».

A mes deux « choux » (qui, j'en suis persuadée, adorent ce surnom), Lucas et Antoine, mes deux co-internes de promotion, avec qui j'ai tissé une amitié inestimable et sans aucun doute, partie pour durer de nombreuses années. « *Promo de la honte* », pour toujours.

Merci aussi à ceux avec qui j'ai partagé bien plus qu'un bureau, mais surtout des anecdotes, des émotions, des râleries et des histoires de chat. Grâce à leurs rires et leur sens de la camaraderie, ils ont su rendre lumineuses toutes mes journées à l'hôpital, même les plus pluvieuses. Aussi, merci à Camille, ma première co-interne ; Mélissa ma partenaire de voyages et de fous rires ; Cécile et ses conseils en matière de bottes ; Thomas B et Thomas P,

participants dissipés lors de jeux de sociétés ; Paul et Zsolt, respectivement médecin retraité et psychothérapeute félin ; et enfin Carole et Cécile, pour notre passion commune pour les « cotons-tiges ».

Pour finir, un grand merci à tous les autres membres de cette grande famille des internes de neurologie, celles et ceux que je n'ai pas encore cité(e)s : Hélène, Pauline, Timothée, Alexis, Florian, Emmanuelle, Stanislas, Hanna, Maximilien, Racha et Gaetano.

Un grand merci à mes amis, tout comme moi, Strasbourgeois d'adoption, qui ont rendus cette belle ville encore plus accueillante, à coups de randonnées, verres en terrasses, concertos au Bunnie's et confettis : Max, Lucie, Rémi, Mélanie, Victor, Chloé, Christian, Nina, Charline, Héloïse et tous ceux que j'oublie probablement.

Merci à celles qui m'ont prouvé que l'amitié pouvait survivre à la distance, et qui me font toujours me sentir chez-moi quand je reviens sur mes pas : Sophie, Floriane, Alice, Charlotte, Marine et Aleksandra.

Un merci éternel à celle qui, je l'espère, jouira d'avoir l'honneur de remerciements tous particuliers. Pour celle avec qui j'ai grandi, et avec laquelle je compte bien faire des courses en déambulateur en maison de retraite, ma Pascaline. Depuis toutes ces années, j'en viens à trouver que le mot « amitié » est bien peu à la hauteur de toutes nos aventures, et je te considérerai pour toujours comme ma sœur d'adoption.

Je remercie également David, pour son soutien sans faille, sa tendresse et sa patience, lors de nos jours heureux tout comme ceux avec une météo plus sombre.

Merci à Albus, qui m'a soutenue quotidiennement par sa présence et ses ronronnements, tout particulièrement lors de la rédaction de cette thèse, et à Sirius, qui a plutôt eu tendance à saboter mon travail en pianotant sur le clavier.

Ensuite, je tiens à remercier celles qui ont été mes toutes premières amies, mes deux grandes sœurs. Merci Marie de toujours être présente pour m'encourager, me réconforter et me donner de précieux conseils. Merci Elodie d'être ma confidente et la patiente spectatrice de toutes mes fantaisies et autres passions. Merci de m'avoir fait l'honneur de devenir tata et mille merci à la plus belle des princesses, ma douce Lilly et son amour inconditionnel. Merci également pour ta patience dans la relecture et la correction de cette thèse, et toutes mes excuses pour les migraines occasionnées.

Merci également à ma Nanie, ma grand-mère « confiture, sortie à la ferme et au cinéma », ayant toujours répondu présente lorsque j'avais besoin d'elle. Bientôt centenaire, tu ne sembles toujours pas disposée à me laisser inverser les rôles et prendre soin de toi.

Merci à Betty et papi, mes grands-parents d'adoption, pour leur affection et leurs conseils, et sur qui j'ai toujours pu compter.

Je terminerai mes remerciements par le commencement, merci à toi, papa, qui m'a accompagnée et soutenue tout au long de ces études. Tu es mon « parachute », celui grâce à qui je n'ai jamais peur de sauter à pieds joints dans la vie, car je sais que tu me rattraperas toujours. Tes conseils précieux et ton amour me sont inestimables.

Enfin, pour celle qui ne pourra pas lire ces lignes, mais qui, j'en suis certaine, en aura l'écho, merci, maman, pour tout ce que tu m'as apporté. Merci pour ton oreille attentive dans les moments de bonheurs comme les moments les plus difficiles. Tu es la preuve que l'amour ne s'arrête pas avec la vie. Tu n'auras pas eu l'occasion de relire et corriger ma thèse, comme nous l'avions prévu, aussi, j'espère qu'elle sera tout de même à la hauteur.

Liste des abréviations :

AAN : Anticorps Anti-Nucléaires

ARM : Angiographie par résonance magnétique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AZA : Azathioprine

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CTC : Corticoïdes

CYC : Cyclophosphamide

IgIV : Immunoglobulines Intra-Veineuses

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

MM : Mycophénolate Mofétil

NORB : Névrite Optique Rétro-Bulbaire

OACR/OBACR : Oblitération (d'une Branche) de l'Artère Centrale de la Rétine.

PACNS : Primary Angiitis of the Central Nervous System : Vascularite primitive du système nerveux central.

PEA : Potentiels Evoqués Auditifs

PEM : Potentiels Evoqués Moteurs

PES : Potentiels Evoqués Sensitifs

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

RTX : Rituximab

SACNS : Secondary Angiitis of the Central Nervous System : Vascularite secondaire du système nerveux central

SNC/SNP : Système Nerveux Central / Périphérique

SVCR : Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible

## **Table des matières**

<b>A. Introduction</b> .....	25
<b>B. Les vascularites du système nerveux central : définitions</b> .....	25
<i>I. Les vascularites primitives (PACNS)</i> .....	24
1. <i>Epidémiologie</i> .....	24
2. <i>Physiopathologie</i> .....	25
3. <i>Anatomopathologie</i> .....	26
<i>II. Les vascularites secondaires – systémiques (SACNS)</i> .....	27
<i>I. Méthode et patients</i> .....	28
1. <i>Plan expérimental</i> .....	28
2. <i>Objectifs de l'étude</i> .....	28
3. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i> .....	29
4. <i>Données recueillies</i> .....	29
5. <i>Analyse statistique</i> .....	31
<i>II. Résultats - description de la cohorte strasbourgeoise</i> .....	32
1. <i>Données démographiques et antécédents (Cf. Tableau 1)</i> .....	32
2. <i>Premières manifestations cliniques (Tableau 2)</i> .....	35
3. <i>Signes cliniques</i> .....	36
❖ <i>Symptômes et signes neurologiques</i> .....	37
❖ <i>Symptômes et signes ophtalmologiques</i> .....	38
❖ <i>Symptômes et signes systémiques (63.8%)</i> .....	38
4. <i>Imagerie</i> .....	39
<i>Tableau 4 – Anomalies observées à l'IRM cérébrales</i> .....	39
❖ <i>Infarctus cérébral</i> .....	39
❖ <i>Lésions inflammatoires</i> .....	40
❖ <i>Lésions hémorragiques et microhémorragiques</i> .....	42
❖ <i>Prises de contrastes parenchymateuses, des nerfs crâniens et méningées</i> .....	43
❖ <i>Sténoses artérielles : IRM, angioscanner, angiographie et écho-doppler.</i> .....	44
❖ <i>Prises de contraste des parois artérielles : séquences « sang noir »</i> .....	47
❖ <i>Potentiels Evoqués Visuels (PEV)</i> .....	50
❖ <i>Potentiels Evoqués Auditifs (PEA)</i> .....	51
❖ <i>Potentiels Evoqués Sensitifs (PES)</i> .....	52
❖ <i>PET scanner cérébral au 5-FDG (5-FluoruroDesoxyGlucose)</i> .....	52
❖ <i>Scanner ThoracoAbdominoPelvien (TAP)</i> .....	52
❖ <i>PET Scanner corps entier au FDG</i> .....	53
❖ <i>Echographie cardiaque TransThoracique (ETT) et TransOesophagienne (ETO)</i>	

5.	<i>Examens biologiques</i> .....	55
❖	Immunologie .....	55
❖	Biochimie.....	56
❖	Le reste des analyses sanguines était sans particularité. ....	56
6.	<i>Etiologies (Figure 23)</i> .....	59
❖	Connectivites .....	60
❖	Granulomatoses dont sarcoïdose (n = 4) .....	61
❖	Etiologies infectieuses et post-infectieuses.....	62
❖	Autre.....	62
7.	<i>Traitements (Tableau 9)</i> .....	63
❖	Anti-agrégants plaquettaires.....	63
❖	Anticoagulants.....	64
❖	Bolus de corticoïdes .....	65
❖	Corticothérapie per os au long cours .....	65
❖	Cyclophosphamide (CYC) / Endoxan®.....	65
❖	Immunoglobulines intraveineuses (IgIV).....	66
❖	Echanges plasmatiques .....	66
❖	Azathioprine (Imurel®).....	66
❖	Rituximab (Truxima®/Mabthera®).....	66
❖	Corticothérapie per os au long cours .....	67
❖	Cyclophosphamide (Endoxan®) .....	67
❖	Azathioprine (Imurel®).....	67
❖	Mycophénolate Mofétil (Cellcept®) .....	68
❖	Rituximab (Truxima®/Mabthera®).....	68
8.	<i>Evolution</i> .....	68
1.	<i>Epidémiologie</i> .....	71
2.	<i>Clinique</i> .....	73
3.	<i>Imagerie cérébrale</i> .....	76
❖	Parenchyme.....	77
❖	Prises de contraste .....	79
❖	Anomalies artérielles.....	80
❖	Scanner et angioscanner cérébral .....	83
❖	Prises de contraste des parois artérielles : séquences « sang noir » ou Vessel Wall Imaging (VWI) .....	83
4.	<i>Autres examens d'imagerie anatomique et fonctionnelle</i> .....	87
❖	L'IRM médullaire .....	87
❖	EMG .....	87

❖	EEG .....	88
❖	PEV, PEA et PES .....	88
❖	PET scanner cérébral au FDG .....	88
❖	ETT/ETO .....	88
❖	Scanner thoraco-abdomino-pelvien.....	89
❖	PET Scanner corps entier au FDG .....	89
5.	<i>Examens biologiques</i> .....	90
6.	<i>Etiologies</i> .....	97
❖	Pathologies systémiques .....	97
❖	Pathologies infectieuses .....	98
7.	<i>Traitements et évolution</i> .....	103
❖	Traitement d'induction .....	103
❖	Traitements d'entretien.....	105
❖	Traitement anti-thrombotique.....	108
❖	Durée de suivi.....	109
❖	Rechutes .....	110
❖	Handicap .....	113
❖	Mortalité.....	114
❖	Rémission.....	115
❖	Les formes pseudo-tumorales .....	115

### **Table des illustrations :**

Figure 1 - Vascularite granulomateuse .....	26
Figure 2 – Vascularite lymphocytaire .....	26
Figure 3 – vascularite nécrosante .....	27
Figure 4 - Age au premier symptôme de la vascularite .....	33
Figure 5 - durée de suivi (années) .....	33
Figure 6 - Analyse univariée de la répartition de lésions ischémiques infratentorielles ...	40
Figure 7 – Patiente de 49 ans avec une PACNS de présentation pseudo-tumorale. ....	41
Figure 8 – Nombre de patients avec présence ou absence de lésions inflammatoires... ..	41
Figure 9 – patient de 42 avec VP-SNC. Présence de deux microbleed au niveau du... ..	42
Figure 10 – patiente de 66 ans avec VP-SNC. Hématome massif temporo-pariétal droit. ....	42
Figure 11 – Patiente de 50 ans avec vascularite secondaire à une sarcoïdose. ....	42
Figure 12 – Même patiente que sur la Figure 11. Présence de multiples prises de ... ..	43
Figure 13 – Patiente de 55 ans avec SACNS sur sarcoïdose. Aspect de pachyméningite... ..	43
Figure 14 - Patient de 59 ans avec PACNS. Prise de contraste de plusieurs nerfs crâniens... ..	44

Figure 15 – Patient avec une PACNS	46
Figure 16 : patient de 59 ans avec une PACNS.	48
Figure 17 - patiente de 56 ans avec une PACNS présentant une myélite avec prise de ...	49
Figure 18 – Patient avec SACNS sur une sarcoïdose.	52
Figure 19 – Patient avec SACNS à une granulomatose de type sarcoïdique.	53
Figure 20 – Diagramme étudiant les taux de leucorachie dans notre cohorte	55
Figure 21 - Diagramme étudiant les taux de protéinorachie dans notre cohorte	56
Figure 22 - Etiologies des vascularites de notre cohorte (%)	58
Figure 23 - Etiologies des vascularites secondaires dans notre cohorte	59
Figure 24 - Traitements d'induction	64
Figure 25 - Traitements d'entretien	66
Figure 26 - taux de rechutes dans notre cohorte	69
Figure 27 - dans l'étude de De Boysson, il est décrit l'IRM d'un patient de 33 ans avec ...	78
Figure 28 – Cohorte de De Maerel et Al. Montrant la présence ou non d'anomalie ....	82
Figure 29 – Images issues de l'étude de Eiden et Al., 2019 [33].	85
Figure 30 – Valeur diagnostique des ANCA dans les vascularites systémiques...	92
Figure 31 - Agents infectieux pourvoyeurs de vascularites systémiques et/ou cérébrales	99
Figure 32 - Infiltration périvasculaire de cellules mononuclées au niveau de la corne ....	100
Figure 33 - aspect typique de "boule de neige" au niveau des fibres centrales du corps ....	101
Figure 34 - patient avec épithéliopathie en plaque compliquée d'une vascularite du SNC	102
Figure 35 - suggestion d'algorithme pour le traitement des PACNS...	109
Figure 36 – Courbes de survie avec nombre de patient survivants avec rechute selon :	112
Figure 37 – Facteur associés à un score de Rankin élevé (entre 4 et 6) lors du suivi.	113
Figure 38 – Score de Rankin modifié pour 52 patients avec PACNS, au diagnostic...	113
Figure 39 – courbe de survie ajustée sur l'âge et le sexe pour des patients avec PACNS ....	114

### **Table des tableaux :**

Tableau 1 - Données démographiques	32
Tableau 2 - Premier épisode clinique	35
Tableau 3 - Symptômes neurologiques et extra-neurologiques présentés à la phase initiale.	36
Tableau 4 – Anomalies observées à l'IRM cérébrales	39
Tableau 5 - Nombre et localisation des sténoses artérielles en fonction de l'examen réalisé.	44
Tableau 6 - Examens réalisés chez 17 patients porteurs d'une ou plusieurs sténoses...	45
Tableau 7 - Prises de contraste des parois artérielles en séquence "sang noir"	47
Tableau 8 - Analyses biochimiques et cytologiques du LCR	57
Tableau 9 - Traitements reçus par les patients de notre cohorte, durant la phase...	62

## A. Introduction

Le terme « vascularite » ou « artérite » se réfère à un processus anatomopathologique défini par une inflammation de la paroi artérielle, à l'origine de plusieurs pathologies et syndromes, de présentations clinique et paraclinique variées [1].

Au niveau du système nerveux, les atteintes vasculitiques peuvent être classées en fonction de leur site anatomique (système nerveux central [SNC], système nerveux périphérique [SNP]), en fonction de la taille du vaisseau concerné (gros, moyen ou petit calibre) ou encore selon leur étiologie (primitive, avec une atteinte exclusive des vaisseaux dédiés au SNC, ou secondaire, avec une atteinte artérielle multi-organe, dans un contexte de pathologie systémique) [1].

Le premier cas de vascularite cérébrale primitive a été décrit par Harbitz en 1922 [2]. Lors des premiers reports de cas, il n'était pas rare que la maladie ait une issue fatale et que le diagnostic de certitude ne puisse être confirmé qu'après l'autopsie [3–7]. Plus tard, les techniques d'angiographie et de biopsie cérébrales ont permis de poser des diagnostics plus précoces, mais impliquaient une approche invasive, non dénuée de risques [8–11].

Les premiers critères officiels pour le diagnostic des vascularites cérébrales ont été élaborés par Calabrese et Mallek en 1988 [12], et sont encore utilisés à l'heure actuelle. Ils reposent sur l'association d'un déficit neurologique (ne pouvant être attribué à une autre pathologie) et d'anomalies sur l'angiographie et/ou sur une biopsie de tissu nerveux (nerf périphérique, parenchyme ou méninges), après avoir exclu les diagnostics différentiels.

Ces critères n'ont jamais été officiellement révisés et, bien que la biopsie cérébrale et l'angiographie soient toujours des examens utilisés à l'heure actuelle, d'autres techniques

d'imagerie ont été développées, notamment l'IRM, qui est un examen très performant et non invasif.

En pratique courante, le diagnostic est basé sur un ensemble d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques, avec des analyses sanguines et du liquide cérébro-spinal (LCS), associées à un aspect évocateur sur l'imagerie cérébrale, et après élimination des diagnostics différentiels.

L'objectif principal de cette thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en médecine, est de générer et analyser sur un ensemble de critères anamnestiques, cliniques et paracliniques, une cohorte de patients, ayant été suivis entièrement ou partiellement au C.H.R.U. de Strasbourg pour une vascularite du SNC, primitive ou secondaire. Par ce biais, nous essaierons de mettre en lumière des éléments pouvant aider le praticien à évoquer et à diagnostiquer cette pathologie en pratique courante.

Comme objectif secondaire, nous allons étudier ces différents critères en sous-groupe, entre les patients ayant une vascularite primitive (PACNS) et ceux ayant une vascularite secondaire du système nerveux central (SACNS).

## **B. Les vascularites du système nerveux central : définitions**

### ***I. Les vascularites primitives (PACNS)***

#### *1. Epidémiologie*

Les PACNS étant des pathologies particulièrement rares, il n'a pas été décrit de valeur d'incidence mondiale ou nationale dans la littérature. D'après la cohorte de la Mayo Clinic,

décrite par Salvarani et Al., il a été décrit 2 à 4 nouveau cas /1 000 000 personne/an dans le Comté d'Olmsted, MI, aux Etats-Unis. [11, 13].

## *2. Physiopathologie*

Les vascularites primitives du système nerveux central (PACNS) touchent exclusivement le système nerveux central et peuvent se manifester par des accidents vasculaires cérébraux ou des tableaux d'encéphalite avec des lésions inflammatoires.

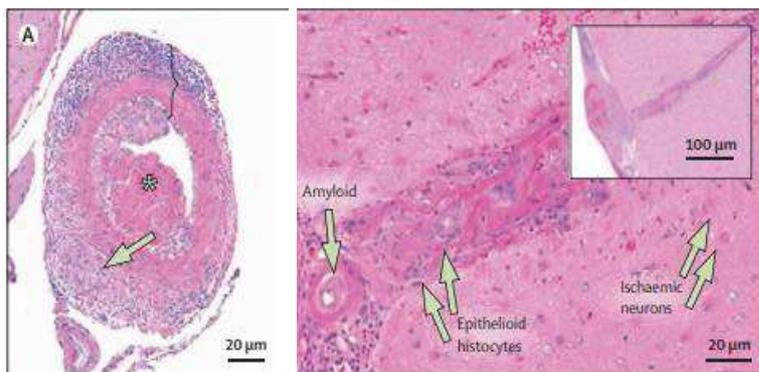
Leurs causes et leur pathogenèse exacte sont inconnues à ce jour. L'une des hypothèses serait un mécanisme dysimmunitaire post-infectieux, compte-tenu du large panel d'agents infectieux connus pour être pourvoyeurs de vascularites (virus, bactéries, fongiques, parasites, [cf. V.0]). Au décours de l'infection, il persisterait un infiltrat inflammatoire à prédominance de lymphocytes T de type CD45R0+, à l'intérieur et autour des vaisseaux cérébraux. Les lymphocytes T mémoires pourraient également avoir un rôle dans la pathogenèse et la réponse immune humorale [11].

L'autre hypothèse suppose que les lésions cérébrales seraient favorisées par une perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui faciliterait l'afflux de cellules inflammatoires, d'anticorps et d'autres agents pro-inflammatoires, à l'origine de lésions endothéliales et parenchymateuses. Par exemple, dans la vascularite lupique, les lésions de la BHE seraient la conséquence d'une suractivation chronique du complément, à l'origine d'une stimulation de l'apoptose cellulaire et de l'attraction et la dégranulation des mastocytes et polynucléaires. Cela entraînerait également une augmentation de la perméabilité vasculaire, et la synthèse de réactifs oxygénés et de cytokines pro-inflammatoires [14].

### 3. Anatomopathologie

Les anomalies histologiques observées dans les PACNS sont classiquement séparées en trois catégories : les formes granulomateuses, lymphocytiques et nécrosantes [11].

**La forme granulomateuse** (figure 1) représente 58% des vascularites primitives. Elle est constituée d'un infiltrat inflammatoire mononucléé et à l'origine de la formation de granulomes à cellules polynucléaires.

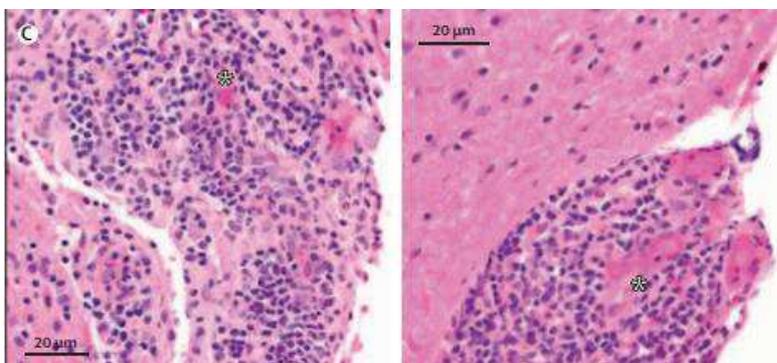


*Figure 1 - Vascularite granulomateuse*

A gauche : inflammation transmurale d'une artère leptoméningée : cellules mononucléées ({}), inflammation granulomateuse adventitielle (flèche), thrombus fibrineux (\*).

A droite : matériel amorphe éosinophile correspondant à des dépôts amyloïdes (flèches) [11].

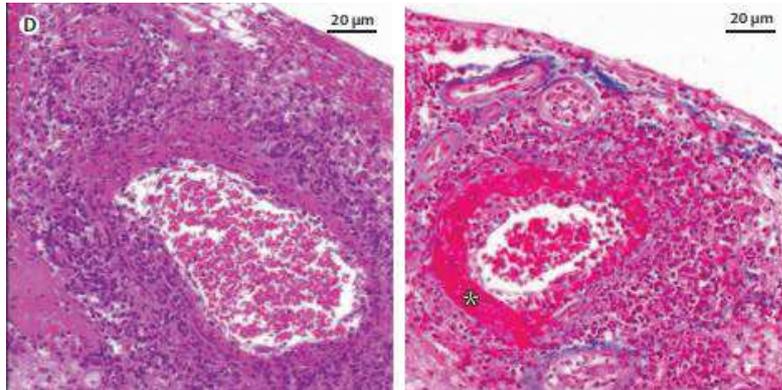
**La forme lymphocytaire** (figure 2) est retrouvée dans 28% des cas et serait plus fréquente chez les enfants. L'infiltrat est principalement composé de lymphocytes mais on retrouve dans une moindre mesure quelques histiocytes et granulocytes.



*Figure 2 – Vascularite lymphocytaire*

Sténose et oblitération des vaisseaux leptoméningés (\* : lumière persistante) [11].

Enfin, la **forme nécrotique** (figure 3) moins fréquente (14%), est définie par la présence d'une nécrose fibrinoïde transmurale similaire à celle observée dans la périartérite noueuse. Elle est plus souvent associée à des lésions hémorragiques et coexiste parfois avec des granulomes.



*Figure 3 – vascularite nécrosante*

*A gauche : petite artère leptoméningée avec une inflammation transmurale active.*

*A droite : nécrose fibrinoïde segmentaire transmurale (\*) [11].*

## *II. Les vascularites secondaires – systémiques (SACNS)*

Cette catégorie correspond à l'atteinte des vaisseaux du système nerveux s'intégrant dans une inflammation vasculaire généralisée, dite « systémique ». Ces vascularites sont d'étiologies variées et, par extension, d'épidémiologie et de physiopathologie différentes en fonction de la pathologie concernée. Selon l'évolution clinique, l'atteinte des vaisseaux cérébraux pourra se manifester par un cortège de symptômes neurologiques et d'anomalies biologiques et iconographiques. Ces pathologies pourront également toucher d'autres organes, comme le rein ou la rétine, par exemple.

## C. La cohorte Strasbourgeoise (janvier 1999 – janvier 2020)

### I. *Méthode et patients*

#### 1. *Plan expérimental*

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle d'une cohorte de 36 patients ayant été entièrement ou partiellement suivis au CHRU de Strasbourg dans le cadre d'une vascularite du système nerveux central. Un total de 122 patients a été sélectionné via une recherche de dossiers par codage PMSI, sur l'ensemble des archives des hôpitaux publics de Strasbourg, sur la période de janvier 1999 à janvier 2020. Les dossiers ont été identifiés par une requête auprès du Département d'Information Médicale en utilisant les codes I677, I681, I682, I776, H350, H308 et H163.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à l'aide du logiciel hospitalier DxCare© et du logiciel de visualisation d'imagerie Centricity™ Visualisateur universel Zero Footprint, permettant de retracer l'anamnèse, les antécédents, les signes cliniques, les résultats d'examen complémentaires, le traitement et le suivi des patients. Pour certains d'entre eux, dont le suivi a été effectué en dehors du C.H.R.U. de Strasbourg, les données d'évolution ont été récupérées après avoir pris contact avec les secrétariats de neurologues libéraux ou d'hôpitaux régionaux.

#### 2. *Objectifs de l'étude*

L'objectif principal de l'étude concerne la description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques, ainsi que l'évolution et la prise en charge de patients atteints d'une vascularite du SNC (primitive ou secondaire).

L'objectif secondaire consiste en l'analyse en sous-groupe, à la recherche de différences significatives parmi ces différentes données, entre les vascularites primitives et les vascularites secondaires.

### *3. Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les patients inclus dans notre étude étaient âgés de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion (2020) et ont été pris en charge au CHRU de Strasbourg dans le cadre du diagnostic et/ou du suivi d'une vascularite du SNC, dans la période de janvier 1999 à janvier 2020. Nous avons inclus les patients avec une vascularite cérébrale primitive ou secondaire à des pathologies systémiques, dysimmunitaires, infectieuses ou post-infectieuses.

Pour ce qui était des critères d'exclusion, les patients ayant une vascularite d'origine toxique, médicamenteuse ou post-radique ont été retirés de l'étude puisque ces pathologies possèdent des mécanismes physiopathologiques propres et sont peu comparables aux autres vascularites cérébrales. Nous avons également exclu les dossiers pour lesquels la suspicion de vascularite cérébrale était trop faible ou lorsqu'il existait un diagnostic différentiel au moins aussi probable, après évaluation au cas par cas.

### *4. Données recueillies*

Au plan démographique, nous avons recueilli : l'âge à l'inclusion et au premier symptôme, le sexe, la consommation de toxiques, les antécédents médicaux d'intérêt (migraine, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, épilepsie, maladie et symptômes auto-immuns, pathologie tumorale etc.), ainsi que la durée de suivi et le nombre de perdus de vue.

Pour les éléments cliniques, nous avons d'abord relevé de manière spécifique les manifestations du premier épisode neurologique. Dans un second temps, nous avons étudié dans les détails les différentes manifestations cliniques neurologiques sur l'ensemble de la période de suivi (premier épisode et éventuelles récurrences). Au plan extra-neurologiques, nous avons consigné des atteintes ophtalmologiques, ORL et autres symptômes systémiques.

Nous avons aussi souhaité décrire les anomalies observées sur l'IRM cérébrale : la description de lésions parenchymateuses, la présence d'une leucopathie vasculaire et d'une atrophie corticale ou cortico-sous-corticale, l'existence de prises de contrastes parenchymateuses, méningées, des nerfs crâniens ou de la paroi des vaisseaux en séquence « sang noir ». Nous avons également notifié la présence et la localisation de sténoses artérielles mises en évidence sur l'échodoppler des troncs supra-aortiques ou transcrâniens, l'angioscanner, l'angio-IRM ou la séquence IRM ToF (Time-of-Flight). Nous avons relevé les résultats d'autres examens complémentaires, tels que l'angiographie, l'IRM médullaire, l'Electromyogramme, l'électroencéphalogramme, les potentiels évoqués visuels (PEV), auditifs (PEA) et sensitifs (PES), l'échographie cardiaque transthoracique et trans-œsophagienne, le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et le PET scanner cérébral et corps entier.

Lorsque celles-ci avaient été réalisées, nous avons rapporté les résultats de l'analyse anatomopathologique de la biopsie cérébrale et de la biopsie des glandes salivaires accessoires.

Pour les examens de laboratoire, nous avons noté les anomalies sur des analyses sanguines standards : fonctions rénale et hépatique, ionogramme sanguin, fonctions de coagulation et numération sanguine et plaquettaire. Des analyses plus spécifiques étaient réalisées chez

une majorité de patients lors du premier épisode neurologique avec un bilan lipidique, une glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, une TSH, le taux de CPK, LDH, vitamines ainsi qu'un bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires, anti SSA/SSB, anti ADN natifs, ANCA et anticorps anti-phospholipides, facteur rhumatoïde anti-peptide citrulliné, anticorps anti-neurones, anti TPO, etc...).

Nous avons relevé les étiologies supposées ou de certitude des vascularites et notamment les pathologies à l'origine des vascularites secondaires.

Au plan thérapeutique, nous avons noté les différents traitements reçus, en phase d'induction et d'entretien, en première, en seconde ou troisième intention, et leur efficacité au plan clinique et paraclinique.

Enfin, nous avons décrit l'évolution clinique et paraclinique des patients, notamment le taux de rechute, de morbidité à court et long terme et de mortalité.

### *5. Analyse statistique*

Les analyses générales ont été réalisées via le logiciel Excel du pack Office, avec l'utilisation de formules pour le calcul de moyennes, médianes et effectifs. Pour l'étude en sous-groupes (PACNS versus SACNS), et la réalisation de graphiques, nous nous sommes aidés du site <https://stats.pvalue.io/>. Pour ces analyses, le test de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives avec des effectifs faibles (<10) et le test Chi2 pour les effectifs plus importants. Pour les données quantitatives, les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique (test de Mann-Whitney) a été utilisé.

## II. Résultats - description de la cohorte strasbourgeoise

### 1. Données démographiques et antécédents (Cf. Tableau 1)

	Cohorte globale n = 36 (%)	Vascularites secondaires n = 17 (%)	Vascularites primitives n = 19 (%)	p
<b>Age (années) - moy (min-max)</b>				
Age au premier épisode	44.6 (16-69)	48.9 (±14.8)	40.8 (±12.2)	0.057
Age à la fin de l'étude (01/2020)	51.5 (26-84)	57.4 (±16.8)	46.3 (±12.4)	<b>0.047</b>
<b>Sexe</b>				
Femmes	19 (52,8)	9 (53%)	10 (53%)	0.99
Hommes	17 (47,2)	8 (47%)	9 (47%)	
<b>Suivi</b>				
Perdus de vue	14 (38,9)	9 (53%)	6 (32%)	0.19
Durée de suivi (ans) - moy (min-max)	4,64 (1 - 15)			
<b>Toxiques</b>				
Tabagisme actif	14 (38,9)	4 (24%)	10 (53%)	0.074
Tabagisme sevré	4 (11)	3 (18%)	1 (5,3%)	0.33
Ethylisme actif	4 (11)	1 (5,9%)	3 (16%)	0.61
Ethylisme sevré	2 (5,6)	1 (5,9%)	1 (5,3%)	1
Cannabis	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49
Ethylotabagisme	3 (8,3)			
<b>Antécédents</b>				
HTA	10 (27,8)	6 (35%)	4 (21%)	0.46
Dyslipidémie	6 (16,7)	3 (18%)	3 (16%)	1
Diabète	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49
Migraines	4 (11,1)	2 (12%)	2 (11%)	1
Pathologie auto-immune	12* (33,3)	7 (41%)	5 (26%)	0.35
<i>Sarcoïdose</i>	2	2	0	
<i>Raynaud</i>	3	1	2	
<i>Lupus</i>	1	1	0	
<i>Thyroïdite auto-immune</i>	2	0	2	
<i>Polyarthrite Rhumatoïde</i>	2	1	1	
<i>Gougerot-Sjögren</i>	2	1	1	
<i>Maladie de Crohn</i>	1	1	0	
<i>Autre</i>	1	1	0	
Epilepsie préexistante	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49
Néoplasie	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49

\* 2 patients avec 2 manifestations auto-immunes

Tableau 1 - Données démographiques

Pour ce qui est de l'âge au premier symptôme, la moyenne est de 44.6 ans avec un écart type allant de 16 à 61 ans (figure 4).

Sur l'ensemble de la cohorte, l'âge moyen des patients à la fin de notre recueil de données (janvier 2020) était de 51.5 ans avec un âge minimal et maximal respectivement de 26 et 84 ans.

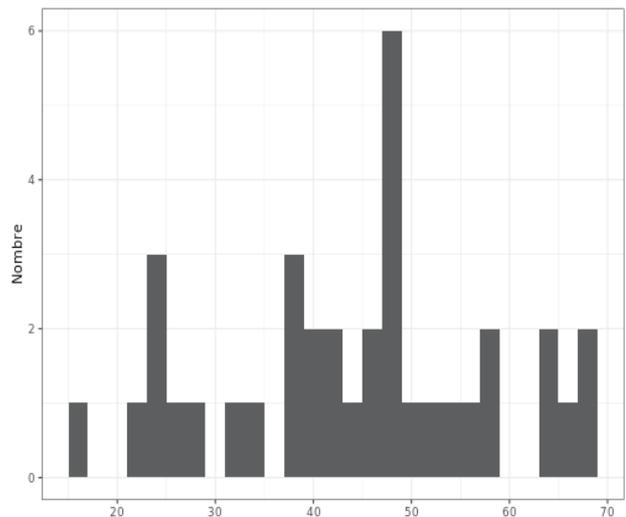


Figure 4 - Age au premier symptôme de la vascularite

Le **sex-ratio** avoisine 1 avec une très discrète prédominance féminine (52.8%).

La **durée moyenne de suivi** est de 4.6 ans, avec un suivi maximum de 15 ans pour un patient (figure 5). Les **perdus de vue** sont définis par l'absence de données de suivi sur 2 ans (hormis patients guéris ne nécessitant plus de suivi neurologique) et s'élève à 38.9%.

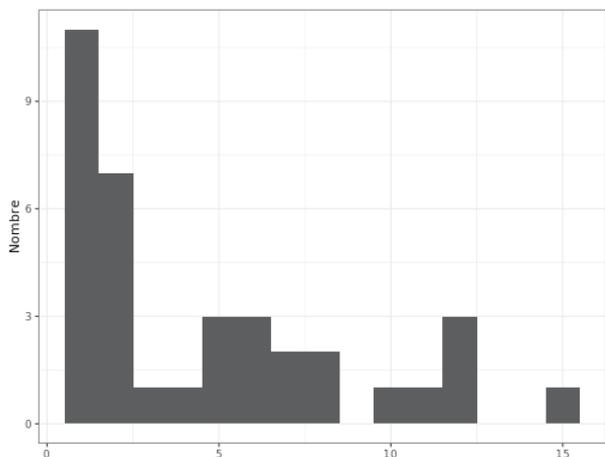


Figure 5 - durée de suivi (années)

Au plan des **toxiques**, lors du premier contact médical, 38.9% des patients avaient un tabagisme actif, 11% un tabagisme sevré, 11% un éthylysme actif, 5.6% un éthylysme sevré et 8.3% étaient éthylo-tabagiques. 2 patients (5.6%) consommaient du cannabis.

10 patients (27.8%) présentaient au moins un **facteur de risque cardio-vasculaire** : 10 patients (27.8%) avaient une hypertension artérielle, 6 (16.7%) une dyslipidémie, 2 (5.6%) un diabète et 4 patients (11.1%) étaient migraineux.

12 patients (33.3%) avaient une **pathologie ou des manifestations cliniques auto-immunes** (2 sarcoïdoses, 3 syndromes de Raynaud, 1 lupus disséminé, 2 thyroïdites auto-immunes, 2 polyarthrites rhumatoïdes, 2 syndromes de Gougerot-Sjögren et une maladie de Crohn). A noter que deux patients souffraient chacun de deux maladies auto-immunes différentes.

2 patients avaient une épilepsie préexistante à la première manifestation de la vascularite, et 2 patients avaient ou avaient eu une pathologie néoplasique (un myélome sans complication d'organe traité par Rituximab, et un hémangiopéricytome anaplasique de grade III traité par chirurgie et radiothérapie et considéré en rémission.)

Pour ce qui est de l'analyse en sous-groupe des patients avec vascularite primitive, seule la **moyenne d'âge à la fin de l'étude** était statistiquement différente, avec des patients plus jeunes dans groupe PACNS (**p = 0.047**). Cependant, en raison d'une durée de suivi variable d'un patient à l'autre, ces chiffres sont difficiles à interpréter en pratique. Le reste des données démographiques et anamnestiques ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes ( $p > 0.05$ ).

## 2. Premières manifestations cliniques (tableau 2)

	Cohorte globale n = 36 (%)	Vascularites secondaires N = 17	Vascularites primitives n = 19 (%)	p
Déficit neurologique focal	23 (63.9)	13 (76%)	10 (53%)	0.14
Céphalées	20 (55.6)	8 (47%)	12 (63%)	0.33
Trouble de la vigilance/malaise	13 (36,1)	6 (35%)	7 (36.8)	0.92
Baisse d'acuité visuelle	10 (27,8)	5 (29%)	5 (26%)	1
Sensations vertigineuses	8 (22.2)	4 (24%)	4 (21%)	1
Troubles du comportement	7 (19.4)	4 (24%)	3 (16%)	0.68
Epilepsie	6 (16,7)	2 (12%)	4 (21%)	0.66
Hypoacousie	4 (11,1)	2 (12%)	2 (11%)	1
Fièvre	3 (8,3)	1 (5.9%)	2 (11%)	1
Troubles cognitifs/mnésiques	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49
Arthralgies	2 (5.6)	1 (5.9%)	1 (5.3%)	1
Uvéite	1 (2,8)	0 (0%)	1 (5.2)	1

Tableau 2 - Premier épisode clinique

Sur la cohorte globale, lors du premier évènement clinique, plus de la moitié des patients (55.6%) rapportent des **céphalées** contemporaines des autres manifestations neurologiques. 23 patients (63.9%) ont présenté un **déficit neurologique focal** (*détaillé dans le paragraphe III.3.*). 6 patients (16.7%) ont eu des **manifestations épileptiques**, 13 patients (36.1%) des **troubles de la vigilance**, et respectivement 7 (19.4%) et 2 patients (5.6%) ont présenté des **troubles du comportement** ou **cognitifs**. 8 patients (22.2%) ont rapporté des **sensations vertigineuses** ou des **troubles de l'équilibre**.

Pour ce qui est des troubles extra-neurologiques, 3 patients (8.3%) ont présenté une **fièvre aiguë**, 4 patients (11.1%) une **hypoacousie**, 2 patients (5.6%) des **arthralgies** et un patient une **uvéite**.

Pour l'analyse en sous-groupe, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes mais nous relevons une tendance à plus de manifestations épileptiques et de troubles cognitifs et mnésiques dans le groupe des vascularites primitives, pour une moindre représentation des déficits neurologiques focaux.

### 3. Signes cliniques (tableau 3)

	Cohorte globale n = 36 (%)	Vascularites secondaires N = 17	Vascularites primitives n = 19 (%)	p
<b>Symptômes neurologiques</b>	36 (100)			
Déficit moteur	30 (83,3)	12 (71%)	18 (95%)	0.081
Céphalées	22 (61,1)	9 (53%)	13 (68%)	0.34
Trouble de vigilance/troubles du comportement	20 (55,6)	10 (59%)	10 (53%)	0.71
Trouble cognitif/mnésique	18 (50,0)	7 (41%)	11 (58%)	0.32
Déficit sensitif/douleur neuropathique	16 (44,4)	8 (47%)	8 (42%)	0.77
Trouble phasique	13 (36,1)	6 (35%)	7 (37%)	0.92
Vertige/syndrome cérébelleux	13 (36,1)	8 (47%)	5 (26%)	0.2
Epilepsie	8 (22,2)	2 (12%)	6 (32%)	0.24
<i>Crise(s) partielle(s)</i>	8 (22,2)	2 (12%)	6 (32%)	0.24
<i>Crise(s) généralisée(s)</i>	5 (13,9)	2 (12%)	3 (16%)	1
Nerf crânien	7 (19,4)	2 (12%)	5 (26%)	0.41
HLH	5 (13,9)	2 (12%)	3 (16%)	1
Diplopie	4 (11,1)	2 (12%)	2 (11%)	1
NORB	3 (8,3)	0 (0%)	3 (16%)	0.23
Syndrome méningé	1 (2,8)	0 (0%)	1 (7,1%)	1
<b>Symptômes ophtalmologiques</b>	10 (27,7)			
BAV avec flou	5 (13,9)	2 (12%)	3 (16%)	1
BAV avec scotome	2 (5,6)	1 (5,9%)	1 (5,3%)	1
Uvéite	3 (8,3)	2 (12%)	1 (5,3%)	0.59
Vascularite rétinienne	3 (8,3)	1 (5,9%)	2 (11%)	1
OACR/OBACR	1 (2,8)	1 (5,9%)	0 (0%)	0.47
<b>Symptômes systémiques</b>	23 (63,8)			
Hypoacousie	8 (22,2)	5 (29%)	3 (16%)	0.43
Syndrome sec	6 (16,7)	2 (12%)	4 (21%)	0.66
Arthralgies	6 (16,7)	4 (24%)	2 (11%)	0.39
MTEV	4 (8,3)	2 (12%)	2 (13%)	0.59
Livedo	3 (8,3)	1 (5,9%)	2 (11%)	1
Fièvre	3 (8,3)	1 (6,7%)	2 (13%)	1
Aphtes	2 (5,6)	1 (5,9%)	1 (5,3%)	1
Protéinurie/Leucocyturie	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	1

*Tableau 3 - Symptômes neurologiques et extra-neurologiques présentés à la phase initiale et durant le suivi*

❖ Symptômes et signes neurologiques

Pour la cohorte complète, nous avons comptabilisé 30 patients (83,3%) ayant présenté un **déficit moteur** (1<sup>e</sup> épisode et rechutes compris), ce qui en fait le symptôme neurologique le plus fréquent. Il est généralement la traduction clinique de lésions parenchymateuses (ischémiques, hémorragiques ou inflammatoires) sur le trajet du faisceau pyramidal.

Par ailleurs, 16 patients (44.4%) ont signalé des **troubles sensitifs** (hypoesthésie et/ou douleurs neuropathiques), 20 patients (55.6%) ont manifesté des **troubles de la vigilance ou des troubles du comportement** avec syndrome confusionnel, 18 patients (50%) des **troubles cognitifs** (incluant les troubles mnésiques), et 13 patients (36.1%) ont présenté des **troubles phasiques**.

8 patients (22.2%) ont eu une ou plusieurs **crises** partielles, avec une généralisation secondaire pour 5 d'entre eux (13.9%). 13 patients (36.1%) avaient des **sensations vertigineuses ou des troubles de l'équilibre**, 7 (19.4%) une atteinte d'un **nerf crânien**, 5 (13.9%) une **hémianopsie latérale homonyme** et 4 (11.1%) une **diplopie binoculaire**.

22 patients (61.1%) ont rapporté des céphalées, qu'elles aient été contemporaine d'un épisode aigu ou qu'elles se soient installées de manière chroniques. 1 patient a présenté un **syndrome méningé fébrile** et 2 patients une névrite optique rétro-bulbaire (NORB).

L'analyse en sous-groupe ne retrouve pas de différence significative entre les groupes PACNS et SACNS, mais une tendance à une surreprésentation de manifestations épileptiques, de déficit moteur et d'atteinte des nerfs crâniens pour les PACNS, et de sensations vertigineuses et syndrome cérébelleux dans le groupe SACNS.

❖ Symptômes et signes ophtalmologiques

Les symptômes extra-neurologiques les plus fréquents étaient **ophtalmologiques** (27.7%), avec la présence d'un flou visuel chez 5 patients (13.9%) d'un scotome chez 2 patients (5.6%) et une uvéite chez 3 patients. Il a été observé une vascularite rétinienne au fond d'œil chez 3 patients, avec la présence d'une OACR pour un seul patient.

L'analyse en sous-groupe, ne retrouve pas de différence statistiquement significative.

❖ Symptômes et signes systémiques (63.8%)

Au niveau des symptômes plus généraux, 6 patients rapportent un **syndrome sec**, 6 patients des **arthralgies** et 3 patients avaient un **livedo**. 8 patients souffraient d'une **hypoacousie**. Deux patients avaient une **aphtose buccale**, sans atteinte génitale concomitante, et sans antécédent de maladie de Behçet.

Une **protéinurie avec leucocyturie** a été mise en évidence chez deux patientes, sans infection urinaire et avec un bilan néphrologique sans anomalie par ailleurs.

4 patients (8.3%) ont eu une **manifestation thrombo-embolique veineuse**: deux thromboses veineuses profondes et deux embolies pulmonaires, survenues dans un contexte d'alitement prolongé, avec un bilan de thrombophilie négatif.

A nouveau, l'étude en sous-groupe PACNS versus SACNS ne trouve pas de différence significative sur les symptômes et signes extra-neurologique, ce qui souligne que des patients avec une PACNS ont également présenté des symptômes non neurologiques.

## 4. Imagerie

## a. L'IRM cérébrale (tableau 4)

	Cohorte globale n = 36 (%)	Vascularites secondaires N = 17	Vascularites primitives n = 19 (%)	p
Lésions inflammatoires	21 (58.3)	7 (41%)	14 (74%)	<b>0.048</b>
Sus-tentorielles	19 (52,8)	6 (35%)	13 (68%)	<b>0.047</b>
Sous-tentorielles	8 (22,2)	4 (24%)	4 (21%)	1
Sous-corticales	13 (36,1)	4 (24%)	9 (47%)	0.14
Périventriculaires	13 (36,1)	3 (18%)	10 (53%)	<b>0.029</b>
Bilatérales	16 (44,4)	5 (29%)	11 (58%)	0.086
Pseudo-tumorales	2 (5,6)	1 (5.9%)	1 (5.3%)	1
Lésions ischémiques	24 (66.7)	13 (76%)	11 (58%)	0.24
Supratentorielles	20 (55,6)	11 (65%)	10 (53%)	0.46
Infratentorielles	13 (36.1)	10 (59%)	3 (16%)	<b>&lt; 0.01</b>
Bilatérales	14 (38.9)	9 (53%)	5 (26%)	0.1
D'âges différents	14 (38.9)	9 (60%)	5 (31%)	0.11
Multiples	19 (52.8)	11 (65%)	8 (42%)	0.18
Leucopathie vasculaire	13 (36,1)	7 (41%)	6 (33%)	0.63
Atrophie	9 (25)	5 (29%)	4 (21%)	0.71
Lésions hémorragiques (microbleed compris)	10 (27,7)	3 (18%)	5 (26%)	0.7
Microbleeds	5 (13.9)	2 (12%)	3 (17%)	1
Prises de contraste				
Parenchymateuses	10 (27.8)	2 (12%)	8 (44%)	0.06
Méningées	5 (13.9)	4 (24%)	1 (5.3%)	0.17
Nerfs crâniens	2 (5,6)	0 (0%)	2 (11%)	0.49
Sténoses artérielles en séquence Tof	12 (33,3)			
A. Cérébrale postérieure	10 (27.8)	4 (24%)	6 (32%)	0.72
A. cérébrale moyenne	9 (25)	4 (24%)	5 (26%)	1
A. cérébrale antérieure	7 (19.4)	3 (18%)	4 (21%)	1
Tronc Basilaire	3 (8,3)	2 (12%)	1 (5.6%)	0.6
A. vertébrale	2 (5,6)	2 (12%)	0 (0%)	0.22
A. carotide interne	0 (0)	0	0	
Multiples	7 (19,4)	14 (82%)	15 (79%)	1

Tableau 4 – Anomalies observées à l'IRM cérébrales

## ❖ Infarctus cérébral

24 patients, soit 66.7%, ont présenté une ou plusieurs **lésions ischémiques** au cours du suivi.

La majorité d'entre elles étaient localisée au niveau sus-tentorial (20 patients, 55.6%), pour

13 patients (36.1%) avec atteinte sous-tentorielle. Par ailleurs, les lésions ischémiques étaient multiples chez 19 patients (52.8%), bilatérales chez 14 patients (38.9%), et d'âges différents chez 14 patients également.

L'analyse en sous-groupes a montré une prédominance **significative de lésions ischémiques infratentorielles, dans le groupe des vascularites secondaires ( $p < 0.001$ )** (figure 6).



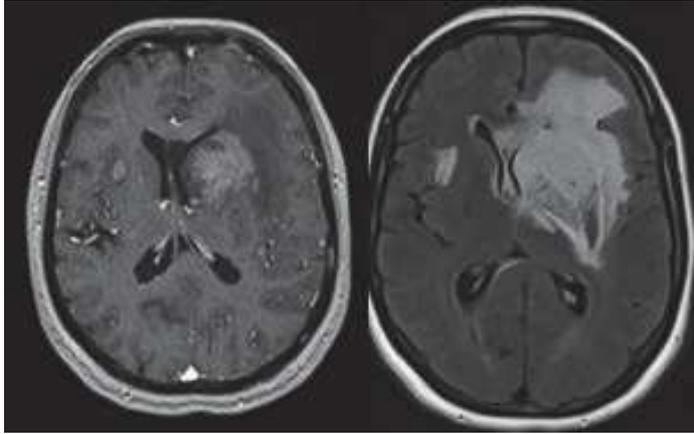
Figure 6 - Analyse univariée de la répartition de lésions ischémiques infratentorielles entre groupe PACBS et SACNS.

#### ❖ Lésions inflammatoires

Les **lésions inflammatoires**, parfois appelées lésions encéphaliques, sont généralement localisées au niveau de la substance blanche et prennent un aspect d'œdème vasogénique (défini par un aspect en hypersignal en séquence T2 et T2 FLAIR, en hypersignal en séquence ADC et parfois un hypersignal en séquence Diffusion), et ne sont pas délimitées par un territoire vasculaire.

On observe ce type de lésion chez 21 patients (58.3%), de localisation majoritairement sus-tentorielles (19 patients, 52.8%), sous-corticales (13 patients, 36.1%) et périventriculaires (13 patients). Elles sont volontiers bilatérales (16 patients, 44.4%). On note seulement 8 patients (22.2%) avec des lésions inflammatoires infratentorielles.

Notons que chez 2 de nos patients, les lésions inflammatoires prenaient un **aspect pseudo-tumoral** (figure 7).



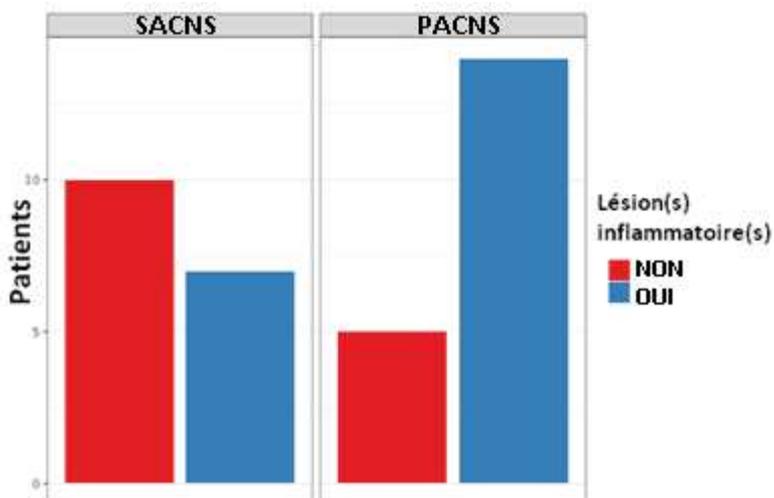
*Figure 7 – Patiente de 49 ans avec une PACNS de présentation pseudo-tumorale.*

*Image A : hypersignal FLAIR confluent au niveau de la substance blanche temporo-pariétale gauche.*

*Image B : prise de contraste centrale de la lésion visible en FLAIR.*

10 patients avaient de manière concomitante des lésions ischémiques et inflammatoires.

L'analyse en sous-groupe a montré une proportion de patient avec des **lésions inflammatoires statistiquement plus importantes dans le groupe de vascularite primitive** ( $p = 0.048$ ), notamment pour celles de **localisations sus-tentorielles** ( $p=0.047$ ) et **périventriculaires** ( $p=0.029$ ) (figure 8).



*Figure 8 – Nombre de patients avec présence ou absence de lésions inflammatoires dans le groupe SACNS et PACNS.*

❖ Lésions hémorragiques et microhémorragiques

10 patients (27.7%) ont présenté une ou plusieurs lésions hémorragiques.

Il pouvait s'agir d'un authentique **hématome intraparenchymateux** (figure 9), d'une **transformation hémorragique de lésions ischémiques**, ou encore de lésions **micro-hémorragiques**, aussi appelées microbleed (figure 10).



Figure 9 – patiente de 66 ans avec VP-SNC. Hématome massif temporo-pariétal droit.

Seulement 3 patients présentaient de manière concomitante des lésions ischémiques, inflammatoires et hémorragiques/microhémorragiques (figure 11).

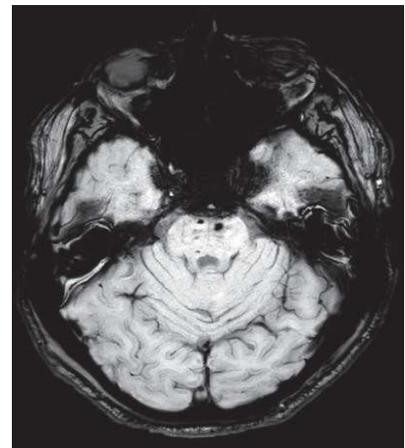


Figure 10 – patient de 42 ans avec VP-SNC. Présence de deux microbleed au niveau du mésencéphale.

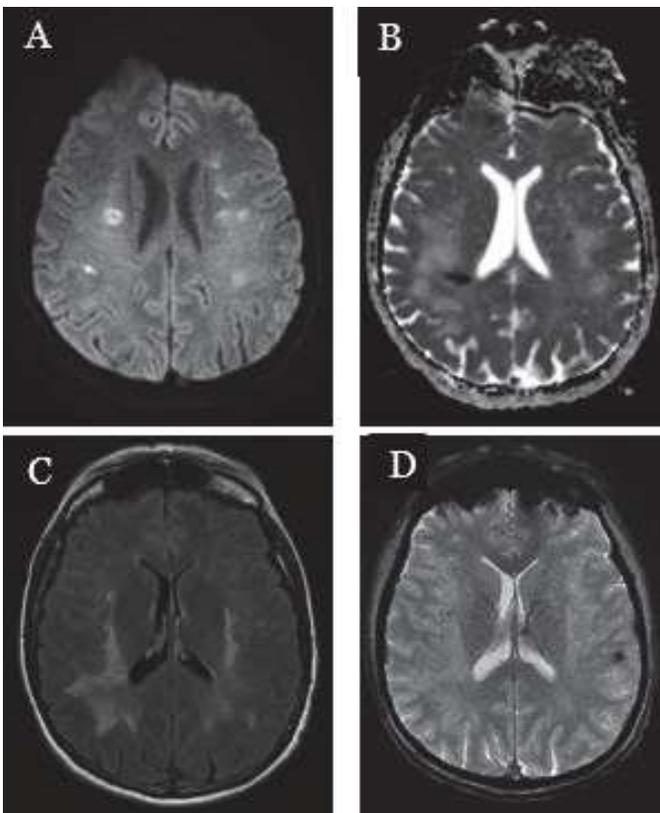


Figure 11 – Patiente de 50 ans avec vascularite secondaire à une sarcoïdose.

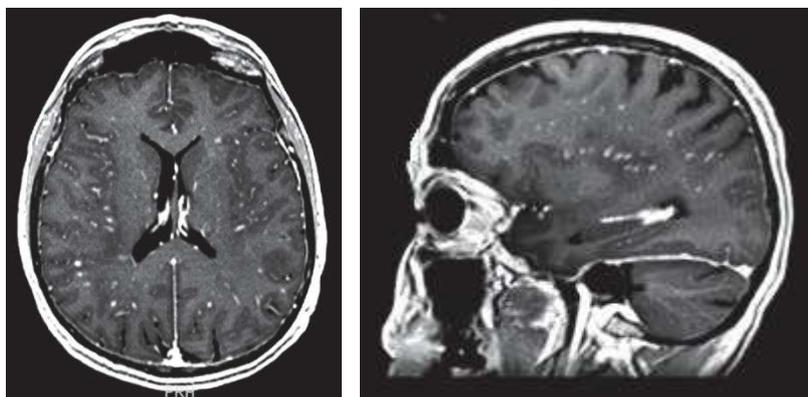
Image A et B : Hypersignal en séquence diffusion apparaissant en hyposignal ADC, traduisant l'œdème cytotoxique d'une lésion ischémique aiguë.

Image C : Hypersignaux multiples et confluents de la substance blanche, respectant les fibres en U, dont l'aspect fait évoquer des lésions inflammatoires.

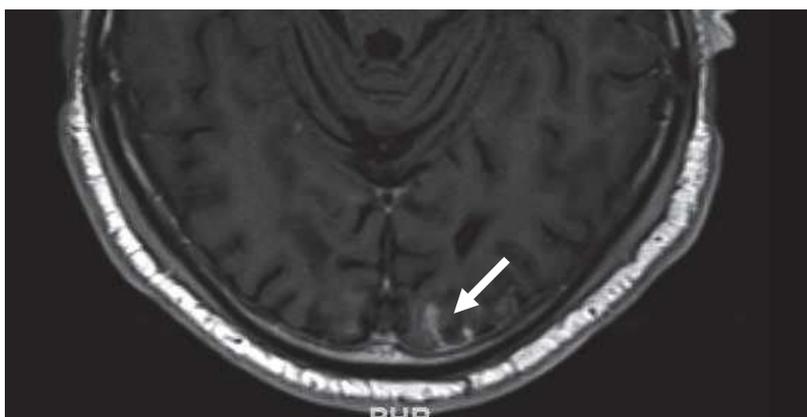
Image D : Hyposignal punctiforme en séquence T2 $\mu^*$ , aspect de microsaignement à la jonction substance blanche et substance grise

❖ Prises de contrastes parenchymateuses, des nerfs crâniens et méningées

10 patients (27.8%) avaient des **prises de contraste parenchymateuses** sur l'IRM, dont 3 ne présentait pas de lésion d'allure inflammatoire sous-jacente (*figure 12*).



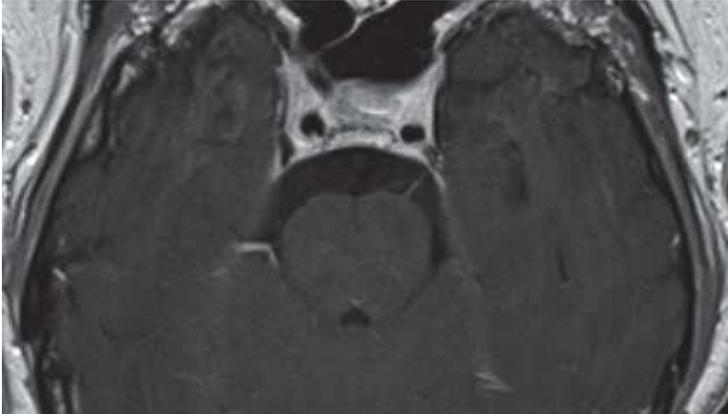
*Figure 12 – Même patiente que sur la Figure 11. Présence de multiples prises de contrastes parenchymateuses.*



*Figure 13 – Patiente de 55 ans avec SACNS sur sarcoïdose. Aspect de pachyméningite multifocale, ici visible au niveau occipital gauche (flèche).*

5 patients avaient une **prise de contraste méningée** sur l'IRM cérébrale avec injection de gadolinium. Les prises de contrastes pouvaient être focales et localisée ou multiloculaires et disséminées, et pouvaient concerner les leptoméninges ou les pachyméninges (*Figure 13*).

2 patients avaient une **prise de contraste au niveau des nerfs crâniens** : nerfs III, IV, VI, VII, IX gauches chez une patiente, et nerf V droit et VI bilatéraux chez un autre patient, tous deux avec une vascularite primitive (*figure 14*).



*Figure 14 - Patient de 59 ans avec PACNS. Prise de contraste de plusieurs nerfs crâniens, notamment ici le nerf VI gauche*

❖ Sténoses artérielles : IRM, angioscanner, angiographie et échodoppler.

Tout examen confondu, 17 patients présentaient un aspect de **sténose artérielle** au niveau des troncs-supra-aortiques et/ou des vaisseaux intracrâniens. Ces lésions pouvaient être mises en évidence sur l'IRM en séquence ToF ou l'ARM, sur l'artériographie, sur un angioscanner cérébral ou encore via l'échodoppler des troncs supra-aortique et transcrâniens (Tableau 5 et Tableau 6).

	n	Positive	ACI	ACM	ACA	ACP	TB	AV	Unique	Multiplés	Bilatérales
IRM ToF	36	13	0	9	8	11	2	2	2	8	8
Angioscanner	29	4	0	2	0	1	0	0	1	1	1
Artériographies	10	4	1	3	1	1	1	0	1	2	1
ETSAo	29	9	0	5	2	5	0	1	2	4	4

*Tableau 5 - nombre et localisation des sténoses artérielles en fonction de l'examen réalisé.*

*ToF : Time of Flight, ETSAo : EchoDoppler des Troncs Supra-Aortiques, ACI : Artère Carotide Interne, ACM : Artère Cérébrale Moyenne, ACA : Artère Cérébrale Antérieure, ACP : Artère Cérébrale Postérieure, TB : Tronc Basilaire, AV : Artère Vertébrale.*

Le *Tableau 6* relate les différents examens réalisés chez les 17 patients porteurs d'une ou plusieurs sténoses artérielles. On remarque que l'examen le plus fréquemment positif est l'IRM cérébrale avec la séquence Time of Flight (ToF) ou ARM (positive pour 12 patients), suivie de près par l'échodoppler des TSA et transcrânien (positif chez 10 patients).

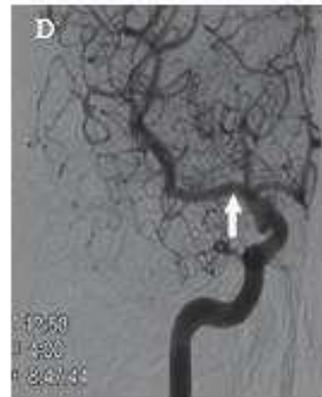
Patient n = 17	Angio-IRM	Angioscanner	Artériographie	Doppler TSA/TC	Etiologie
1	X	X	NF	X	Primitive
2	X	X	X	X	Primitive
3	X	0	0	X	Primitive
4	X	0	0	0	Post-infectieuse
5	X	0	NF	0	Lyme
6	X	0	NF	0	Epithéliopathie en plaque
7	X	0	NF	X	Primitive
8	X	NF	NF	0	Primitive
9	X	X	0	X	Primitive
10	X	X	NF	X	Primitive
11	X	NF	NF	NF	Sarcoïdose
12	X	0	NF	X	VZV
13	0	0	NF	X	Lupus
14	0	NF	NF	X	Lyme
15	0	0	0	X	Primitive
16	0	0	X	0	Susac
17	0	0	X	0	Sarcoïdose

*Tableau 6 - Examens réalisés chez 17 patients porteurs d'une ou plusieurs sténoses artérielles.*

*X : examen positif, 0 : examen négatif, NF : examen non fait, TSA/TC : Troncs supra-Aortiques/Transcrânien.*

Pour 3 patients, les anomalies ont été mises en évidence uniquement sur l'**échodoppler transcrânien** via des informations indirectes (accélération ou inversion de flux artériels, par exemple), et n'étaient pas décrites sur l'IRM.

D'après notre recueil, l'**angioscanner** semble moins sensible que les précédents examens. Nous constatons qu'il n'était pas réalisé de manière systématique, puisque les patients bénéficiaient généralement d'une IRM cérébrale en première intention. Les sténoses mises en évidence en angioscanner étaient toutes retrouvées sur l'IRM et l'échodoppler (hormis pour un patient).

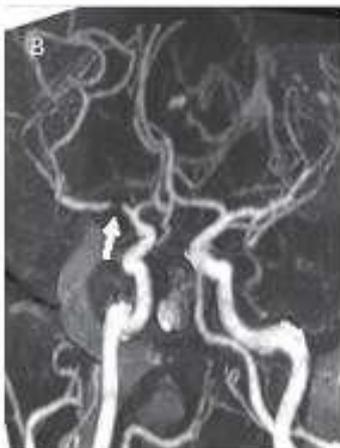


*Figure 15 – Patient avec une PACNS*

*Image A : IRM en séquence ToF : sténoses multiples (ACM bilatérales, ACP droite)*

*Image B : Angioscanner : même aspect de sténose de M1 droite.*

*Image C et D : angiographie et reconstruction 3D : doute sur sténose M1 droite. La séquence 3D infirme la sténose et met en évidence une coupure du vaisseaux sans sténose.*



Par son caractère invasif, l'**artériographie** est un examen qui a été réalisé de manière plus marginale. Dans notre cohorte, seulement 10/36 patients (27.7%) ont bénéficié de cet examen, dont 3 ont eu des résultats positifs (40%).

Seul un patient avait des résultats d'angiographie concordant avec ceux de l'IRM (*aspect de rétrécissement artériel segmentaire en tandem, sur la terminaison carotidienne droite, la terminaison du tronc basilaire et les branches distales des ACM et ACP droites chez un patient avec une PACNS*) (Figure 15)

Pour les deux autres patients, les anomalies artérielles étaient uniquement retrouvées en angiographie :

- Un patient avec une SACNS liée à un syndrome de Susac avait des altérations artériolaires en faveur d'une vascularite cérébrale des petits vaisseaux.
- Un patient avec une SACNS granulomateuse, supposée sarcoïdique, avait de multiples lacunes endovasculaires et une oblitération au niveau des branches distales de l'ACM et des artères péricaleuses.

❖ Prises de contraste des parois artérielles : séquences « sang noir »

Séquences sang noir : prise de contraste paroi artérielle	n = 16/36 (%)	Vascularites secondaires 5/17 (%)	Vascularites primitives 11/19 (%)	p
Positive	7 (43,7)	2 (40)	4 (36)	1
A. cérébrale moyenne	5 (31,2)	2 (40)	3 (27)	1
A. carotide interne	4 (25)	3 (27)	1 (20)	1
A. cérébrale antérieure	3 (18,7)	1 (20%)	2 (18%)	1
A. Cérébrale postérieure	3 (18,7)	2 (40)	1 (9.1)	0.21
Tronc Basilaire	3 (18,7)	2 (40)	1 (9.1)	0.21
A. vertébrale	2 (12,5)	2 (40)	0 (0)	0.083
Multiples	5 (31,2)	2 (40)	2 (18)	0.55

*Tableau 7 - prises de contraste des parois artérielles en séquence "sang noir"*

**La séquence IRM appelée « sang noir » ou « High-resolution vessel wall enhancement »** a été développée au début des années 2000, et utilisée en routine clinique vers 2010. Il s'agit d'une séquence T1 injectée, de très haute résolution spatiale, à partir de laquelle le signal du sang a été supprimé, et apparait donc en hyposignal. Ceci permet de visualiser avec une

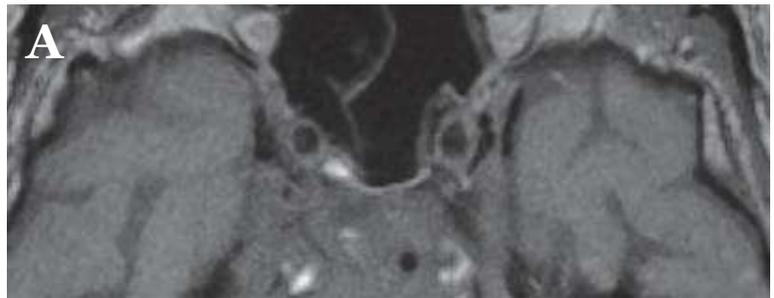
bonne précision l'aspect des parois artérielles et leurs potentielles anomalies (épaississement, irrégularité, prise de contraste focale ou annulaire etc.).

Dans notre cohorte, seuls 16 patients ont bénéficié de cette séquence particulière, notamment en raison de son utilisation récente en pratique clinique. Pour 7 d'entre eux (43%), l'examen a mis en évidence **une ou plusieurs prises de contrastes de la paroi artérielle**. Les prises de contraste sont plus fréquemment décrites au niveau de l'ACM (31%), suivie par la terminaison de l'ACI (25%) puis par les ACA, les ACP et le tronc basilaire (18.7% chacune), et enfin l'artère vertébrale (12.5%). Elles sont volontiers multiples (31%)

(Tableau 7, Figure 16). Les prises de contraste surviennent souvent, mais non exclusivement, au niveau d'une portion sténosée de l'artère, et sont typiquement circonférentielles.

*Figure 16 : patient de 59 ans avec une PACNS.*

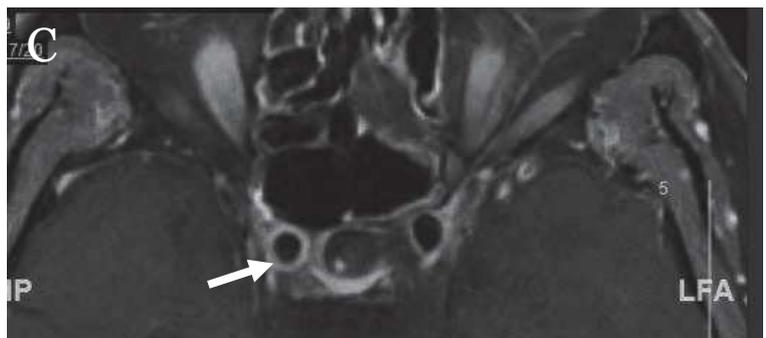
*Image A : séquence IRM T1 non injectée*



*Image B : séquence IRM ToF native : absence de sténose visible*



*Image C : séquence T1 « sang noir », présence d'une prise de contraste circonférentielle de la portion intrapétreuse de l'artère carotide interne droite, avec un épaississement pariétal (flèche).*



Dans l'analyse en sous-groupes, on ne relève pas de différence significative entre les vascularites primitives et secondaires.

### *b. L'IRM médullaire*

Seulement 2 patients de notre cohorte ont présenté une atteinte médullaire.

Une patiente avec vascularite primitive avait une **myélite** postéro-para-médiane gauche en C3 associée à une discrète prise de contraste des racines L4 à S1 (*figure 17*).

Un patient avec une vascularite secondaire à une sarcoïdose avait un hypersignal en séquence T2 STIR, douteux, en regard de T5.



*Figure 17 - patiente de 56 ans avec une PACNS présentant une myélite avec prise de contraste postérieur de niveau C3 (flèche).*

### *c. EMG*

16 patients ont bénéficié d'un électromyogramme, dont seulement 2 étaient anormaux.

Pour l'un d'eux (SACNS dans un contexte de syndrome de Churg et Strauss), l'examen met en évidence une **mononeuropathie multiple chronique** (au niveau des nerfs sciatiques poplités externes droit et gauche et du nerf sciatique poplité interne gauche et des nerfs cubital et médial droit).

Pour le deuxième (SACNS avec un syndrome de Gougerot-Sjögren), l'examen avait un aspect de **polyneuropathie axonale sensitive**.

#### *d. EEG*

Une majorité de nos patients (30/36) a bénéficié d'au moins un électro-encéphalogramme. Cet examen était généralement réalisé lors d'épisodes aigus (premier événement neurologique et rechutes).

Nous avons relevé la présence **d'éléments paroxystiques** chez seulement un patient, et 'une patiente avait une **activité périodique avec un foyer centro-temporal droit** comportant des ondes diphasiques.

Chez 15 patients (41.7%), le tracé était **asymétrique**, avec des éléments lents asymétriques ou unilatéraux, reflet de lésions cérébrales ischémiques (10 patients) ou inflammatoires (5 patients). Pour 9 patients (25%) nous notions un **ralentissement bilatéral**, dans un contexte clinique de troubles de vigilance et d'encéphalite (7 patients sur 9).

#### *e. Autres examens fonctionnels neurologiques*

##### ❖ Potentiels Evoqués Visuels (PEV)

Sur les 6 patients ayant bénéficié de Potentiels Evoqués Visuels, 3 avaient des anomalies à cet examen.

Le premier patient (syndrome de Susac), rapportait un déficit visuel altitudinal monoculaire gauche et avait à l'examen du fond d'œil une OBACR de la rétine droite et une OACR de la rétine gauche. Les PEV présentaient des signes d'**altération morphologique avec un retard**

**de latence** modéré pour les damiers de fréquence spatiale moyenne (16 c) pour l'œil droit, faisant suspecter une atteinte du nerf optique homolatéral.

Le deuxième patient avait présenté un flou visuel bilatéral sans anomalie à l'examen ophtalmologique. Les PEV mettaient en évidence une **altération morphologique bilatérale** avec une difficulté à individualiser avec certitude la P100 pour les 2 yeux. La **latence** paraissait normale pour l'œil droit, alors qu'elle était vraisemblablement **retardée**, notamment pour le damier de fréquence spatiale moyenne au niveau de l'œil gauche. Ces anomalies sont compatibles avec la présence d'une NORB à gauche, mais aussi possiblement au niveau de l'œil droit en raison des atteintes morphologiques bilatérales précédemment citées.

Pour la troisième, l'examen était initialement normal, puis montrait 4 ans plus tard, des anomalies au niveau des deux yeux, sans plus de précision dans le dossier.

#### ❖ Potentiels Evoqués Auditifs (PEA)

5 patients ont bénéficié de Potentiels Evoqués auditifs, et les résultats étaient tous anormaux.

Deux patients avec un syndrome de Susac avec une hypoacousie bilatérale avaient un **retard de latence bilatéral au niveau du pic d'origine périphérique**, sans allongement des conceptions rétro-cochléaires. Cela oriente vers une atteinte pré-cochléaire.

Pour trois patients, les PEA montraient un **allongement bilatéral de l'inter-pic I-V**, c'est à dire la conduction des voies auditives au niveau protubérantiel. Ces anomalies sont en lien avec des lésions ischémiques localisées dans cette structure anatomique. Cette atteinte était responsable d'une hypoacousie bilatérale. Un troisième patient présentait également un

discret allongement de la conduction au niveau protubérantiel, mais uniquement pour l'oreille droite.

❖ Potentiels Evoqués Sensitifs (PES)

4 patients ont bénéficié d'un examen des Potentiels Evoqués Sensitifs. Deux d'entre eux montraient des **anomalies au niveau des potentiels corticaux intéressant les membres inférieurs**, traduisant, pour l'un, une atteinte cérébrale ischémique, et pour l'autre, des lésions inflammatoires sus-tentorielles.

❖ PET scanner cérébral au 5-FDG (5-FluorodeoxyGlucose)

4 patients ont bénéficié de cet examen dont 2 montraient un **hypométabolisme localisé**, reflet de lésions ischémiques mises en évidence sur l'IRM. Il n'a pas été observé d'hypermétabolisme cérébral.

*f. Autres examens complémentaires.*

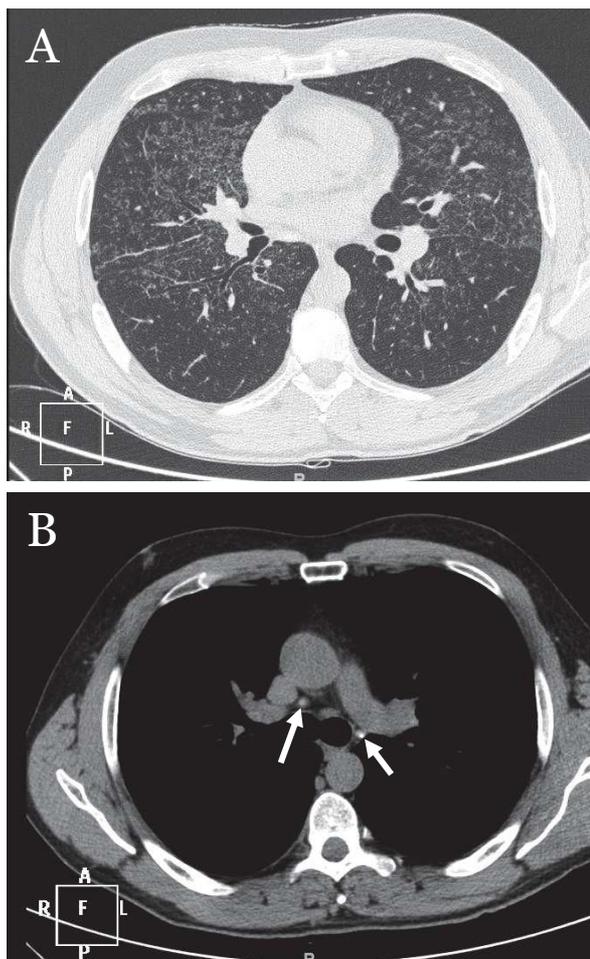
❖ Scanner ThoracoAbdominoPelvien (TAP)

27 patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Pour 2 patients avec une SACNS liée à une sarcoïdose et 1 patient avec suspicion de CREST syndrome, le scanner de l'étage thoracique a montré une **fibrose pulmonaire bilatérale et des adénopathies médiastinales** (*figure 18*).

Pour l'un d'eux, on trouve également de **nombreuses adénopathies abdominales** ayant un aspect compatible avec une granulomatose lymphocytaire.

Dans l'étude en sous-groupes, on note une **prédominance significative d'anomalies au scanner TAP dans le groupe des SACNS ( $p = 0.028$ )**.



*Figure 18 – Patient avec SACNS sur une sarcoïdose.*

*Image A : présence d'une fibrose pulmonaire diffuse avec aspect de « miliaire ».*

*Image B : adénopathies médiastinales calcifiées (flèches)*

#### ❖ PET Scanner corps entier au FDG

7 patients ont bénéficié de cet examen, dont seulement 2 étaient anormaux.

Pour le premier, le PET scanner mettait en évidence des **adénopathies non hypertrophiques hyperfixantes** en regard des chaînes ganglionnaires axillaires, hilaires, iliaques externes et inguinocrurales. Couplées aux images du scanner standard, cet aspect donnait un argument supplémentaire en faveur d'une sarcoïdose. A noter que le PET scanner de contrôle réalisé 1 an après traitement s'était totalement normalisé.

Le deuxième cas avait un **hypermétabolisme glucidique modéré au niveau des formations ganglionnaires médiastinales, hilo-pulmonaires bilatérales, axillaires bilatérales ainsi que rétro péritonéales, iliaques primitives gauches et mésentériques**. Cet aspect était

compatible avec une granulomatose lymphocytaire et a permis de poser le diagnostic étiologique (figure 19).

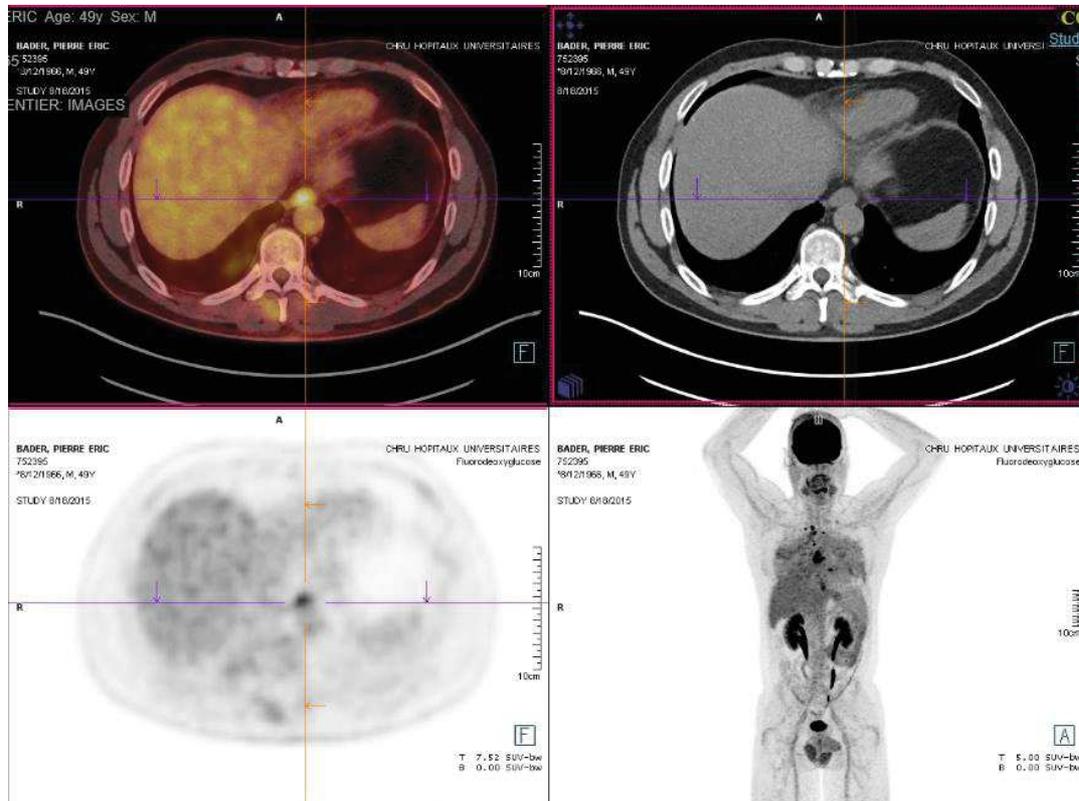


Figure 19 – Patient avec SACNS à une granulomatose de type sarcoïdique.

Présence d'adénopathies multiples, dont une au niveau rétropéritonéal, centrée ici sur les clichés.

#### ❖ Echographie cardiaque TransThoracique (ETT) et TransOesophagienne (ETO)

26 patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque transthoracique et/ou transoesophagienne, dans le cadre du bilan étiologique d'un AVC ischémique.

Cet examen a permis la mise en évidence d'un **thrombus intra-ventriculaire gauche** chez un patient, et un **foramen ovale perméable** pour un autre patient. L'incrimination de ces anomalies dans la pathogénèse des lésions ischémiques cérébrales ne peut être

formellement exclue, mais semblait moins probable que l'implication de la vascularite cérébrale.

## 5. Examens biologiques

### a. Sérum

#### ❖ Immunologie

21 patients, soit 58.3%, avaient des **anticorps anti-nucléaires**  $\geq 1/160$  (seuil de positivité de notre laboratoire), mais il n'a pas été observé de positivité des anticorps anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-Jo1 ou anti- Scl70.

Une patiente présentait une spécificité d'AAN de type **anticorps anti-centromères**, faisant évoquer une connectivite de type CREST syndrome.

Un patient avait des **anticorps anti-cochlée P30** (PACNS, sans symptomatologie auditive). Deux patients (une PACNS et une SACNS sur épithéliopathie en plaque) avaient des **anticorps anti-prothrombinases** positifs, aussi appelés anticoagulants circulants de type lupique, dont le contrôle sérologique à distance était négatif.

Deux patients avaient des **anticorps anti-gangliosides** : un syndrome de Susac avec des IgM de spécificité GM2, et une vascularite post-infectieuse avec des anti- GM3 et GM4. Nous n'avons pas trouvé de contrôle sérologique à distance dans les dossiers.

Une patiente avec antécédent de lupus articulaire (rhumatisme de Jaccoud) et cutané, préexistant à la première manifestation neurologique, avait des **anticorps anti-MPO (pANCA)** faiblement positifs.

Une patiente avec granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg et Strauss) avait des **pANCA positifs**.

## ❖ Biochimie

Aucun de nos trois patients ayant une vascularite secondaire à une sarcoïdose n'avait d'élévation de **l'enzyme de conversion de l'angiotensine**.

Nous avons constaté une augmentation des **LDH** chez 7 patients soit 19.4% de notre cohorte. Il existe une **carence vitaminique** (en B9 et/ou B12) chez 16 patients (44.4%).

❖ Le reste des analyses sanguines était sans particularité.

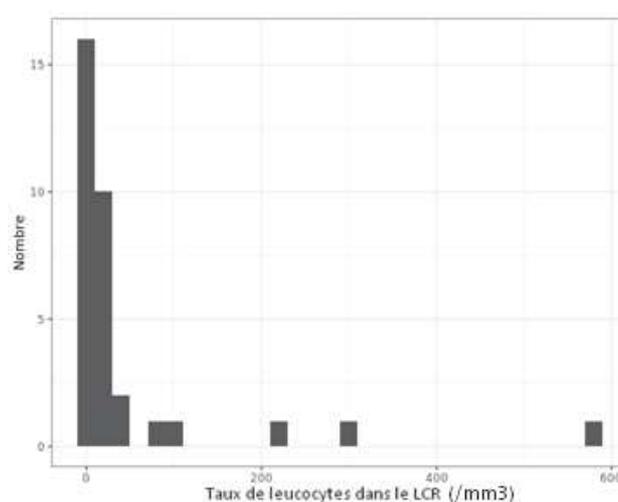
*b. LCR (tableau 8)*

Nous avons récupéré des données d'analyse du LCR pour 34 des 36 patients de notre cohorte.

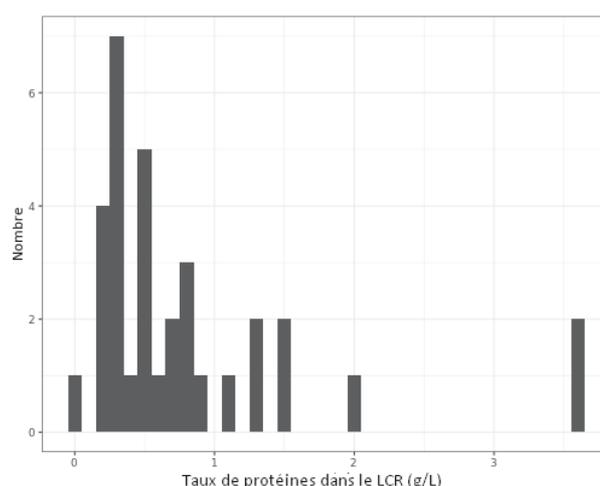
Au plan cytologique (*figure 20*), 18 patients (53%) avaient plus de 10 leucocytes/mm<sup>3</sup>,

dont 8 (24%) plus de 30/mm<sup>3</sup> et 5 (15%) plus de 80/mm<sup>3</sup>. Pour les patients dont la formule a été détaillée, nous notons une formule panachée pour 4 patients et une formule lymphocytaire pour 13 patients.

Au niveau de l'analyse biochimique (*figure 21*), 21 patients (62%) avaient une hyperprotéinorachie (définie par les normes du



*Figure 20 – Diagramme étudiant les taux de leucorachie dans notre cohorte*



*Figure 21 - Diagramme étudiant les taux de protéinorachie dans notre cohorte*

laboratoire comme une protéinorachie  $0.45 \geq \text{g/L}$ . 8 patients (24%) avaient une hyperprotéinorachie  $\geq 1 \text{ g/L}$ .

L'étude en sous-groupe ne trouve pas de différence significative entre les deux groupes.

	Cohorte globale n = 34/36	Vascularites secondaires N = 16	Vascularites primitives n = 18	p
<b>Biochimie</b>				
<b>Protéinorachie</b>				
- Moyenne (g/L)	0.812	0.969 ( $\pm 0.900$ )	0.665 ( $\pm 0.819$ )	0.18
- Min-Max (g/L)	0.21 – 3.64			
- n > 0.45 (g/L) (%)	21 (62)	11	10	0.43
- n > 1 (g/L) (%)	8 (24)	6	2	0.11
<b>Glycorachie</b>				
- Moyenne (g/l)	0.511	0.428	0.610	0.47
- Min-Max (g/L)	0.29 – 1.54			
<b>Cytologie</b>				
<b>Leucocytes</b>				
- Moyenne	47.9	31.4	63.5	0.4
- Min – Max	0 - 587			
- n > 10/mm <sup>3</sup> (%)	18 (53)	10	8	0.29
- n > 30/mm <sup>3</sup> (%)	8 (24)	5	3	0.43
- n > 80/mm <sup>3</sup> (%)	5 (15)	2	3	1
<b>Hématies</b>				
- Moyenne	141	238	38.3	0.31
- Min – Max	0 - 1400			
<b>Formule</b>				
- Lymphocytaire (%)	13 (41)	8	5	0.36
- Panachée (%)	4 (12)	1	3	0.27

*Tableau 8 - Analyses biochimiques et cytologiques du LCR*

14 patients avaient des bandes oligoclonales spécifiques au LCR : 10 patients avec une vascularite primitive, 2 patients avec une neuroborréliose, un patient avec une sarcoïdose et un patient avec une vascularite post-infectieuse.

Les 2 patients ayant une SACNS sur une neuroborréliose avaient une synthèse intrathécale d'immunoglobuline spécifiquement dirigée contre *Borrelia burgdorferi*.

Un patient a bénéficié de l'étude des biomarqueurs Tau, phospho-Tau, a $\beta$ 40 et a $\beta$ 42 : ce profil retrouvait un abaissement de a $\beta$ -42, une élévation de protéine Tau et un taux normal de phospho-Tau, simple reflet de la lyse cellulaire liée à l'infarctus cérébral.

La recherche de bactéries par culture standard ainsi que la recherche d'ADN/ARN viral par PCR dans l'ensemble des échantillons de LCR étaient négative.

### *c. Biopsie glandes salivaires*

25 patients ont bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires. 12 patients avaient un grade 0 de Chisholm, 8 un grade 1, 3 un grade 2 et seulement 2 patients avec un grade 3. Il n'a pas été mis en évidence de signe d'amylose ni de granulome.

### *d. Biopsie cérébrale*

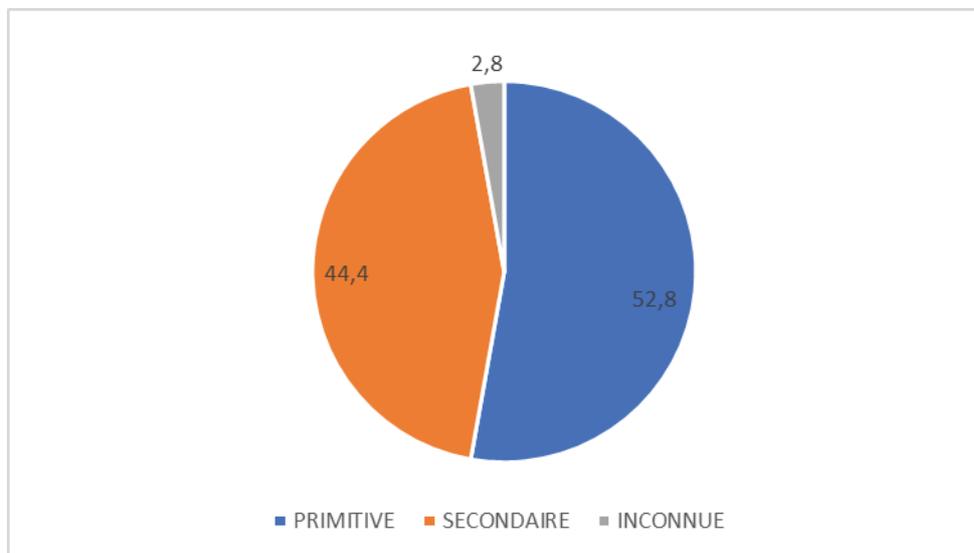
Seulement 9 patients ont bénéficié d'une biopsie cérébrale. Sur ces 9 biopsies, 6 étaient positives, c'est-à-dire permettant de poser ou d'évoquer le diagnostic de vascularite cérébrale. Les autres pouvaient montrer un aspect d'inflammation aspécifique ou concernaient du tissu normal.

Les anomalies retrouvées chez les patients avec biopsie positive, toutes confondues, étaient :

- Un aspect de nécrose laminaire corticale (peu spécifique)
- Une nécrose artériolaire
- Une thrombose de vaisseaux méningés.

- Des infiltrats inflammatoires périvasculaires et interstitiels lymphoïdes (B et T, réactionnels) ou à prédominance macrophagique ou encore mixtes, autour de vaisseaux de petits calibres, principalement dans les méninges, prédominant à la jonction cortico-sous-corticale.
- Un patient de 59 ans avait des dépôts amyloïdes Bêta A4.

6. Etiologies (figure 22)

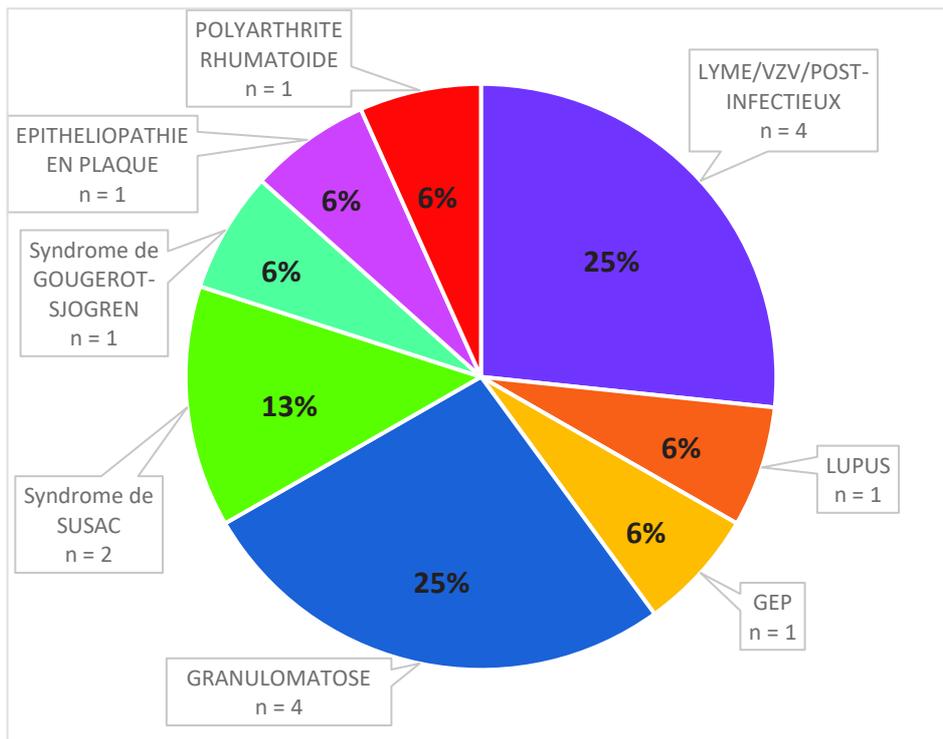


*Figure 22 - Etiologies des vascularites de notre cohorte (%)*

*a. Vascularites primitives : PACNS*

Sur l'ensemble de notre cohorte, 19 patients (soit 52.8%) avaient une vascularite primitive du SNC. Le diagnostic a été posé après un large bilan étiologique permettant d'éliminer une pathologie systémique, dysimmunitaire, infectieuse ou paranéoplasique.

*b. Vascularites secondaires : SACNS (figure 23)*



*Figure 23 - Etiologies des vascularites secondaires dans notre cohorte*

*GEP : Granulomatose Eosinophilique avec polyangéite, VZV : Virus Varicelle Zona*

❖ **Connectivites**

- **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite** (anciennement syndrome de Churg-Strauss) (n = 1)

Le diagnostic a été posé devant la présence de pANCA, d'une atteinte cutanée (angiodermite nécrotique), d'une polypose naso-sinusienne, d'une maladie thrombo-embolique veineuse récidivante et d'une atteinte respiratoire (insuffisance ventilatoire obstructive sévère sur les EFR, fibrose pulmonaire et adénopathies médiastinales).

- **Lupus Systémique** (n = 1)

Le lupus érythémateux disséminé avait été diagnostiqué préalablement aux manifestations neurologiques, avec des atteintes cutanéomuqueuse et articulaire (rhumatisme de Jaccoud).

- **Syndrome de Gougerot-Sjögren** (n = 1)

Pathologie diagnostiquée avant les manifestations cérébrales sur une biopsie des glandes salivaires accessoires de grade 3 selon Chisholm et Mason, et un syndrome sec oculo-buccal.

- **Polyarthrite rhumatoïde** (n = 1)

Le diagnostic a été évoqué sur la présence d'une arthrite de hanche et un taux significatif du facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (antikératine).

- **Sclérodemie Systémique Limitée ou syndrome CREST** (*Calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and telangiectasia*) (n = 1)

La patiente présentait un tableau d'arthralgies, d'altération de l'état général et de fibrose pulmonaire avant les manifestations neurologique et le bilan a permis la mise en évidence d'anticorps anti-centromères.

❖ **Granulomatoses, dont sarcoïdose** (n = 4)

Pour 4 patients le diagnostic de vascularite cérébrale secondaire à une granulomatose a été retenu.

Pour deux d'entre eux, le diagnostic de sarcoïdose avait été posé avant les premières manifestations neurologiques, avec des troubles respiratoires au premier plan.

Pour une patiente, le diagnostic a été posé au décours du bilan étiologique devant la présence concomitante d'une uvéite antérieure granulomateuse et d'adénopathies hyperfixantes au PET scanner au niveau médiastinal, axillaire et sous-diaphragmatique.

Enfin, le 4<sup>ème</sup> patient avait également une hyperfixation ganglionnaire sans adénomégalie au PET scanner, évocatrice d'une granulomatose de type sarcoïdose. L'une de ces adénopathies a été biopsiée et avait un aspect de lymphadénite granulomateuse épithélioïde et gigantomégaclaire, faiblement nécrosante, venant conforter le diagnostic.

❖ Etiologies infectieuses et post-infectieuses

- **Neuro-borréliose** (n = 2)

Le diagnostic a été posé grâce à la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiquement dirigées vers *Borrelia burgdorferi*.

- **Virus Varicelle-Zona (VZV)** (n = 1)

Malgré une PCR VZV négative à 2 reprises dans le LCR et dans le sérum, l'hypothèse d'une vascularite à VZV a été retenue en raison du contexte d'éruption zostérienne récente, avec céphalées dans le même territoire, de la présence d'une méningite lymphocytaire et de bandes oligoclonales dans le LCR, ainsi qu'une prise de contraste artérielle sur l'IRM cérébrale en séquence « sang noir ». De plus, il n'a pas été trouvé de diagnostic différentiel au moins aussi probable.

- **Post-infectieuses** (n = 1)

La chronologie d'apparition des symptômes a fait évoquer ce diagnostic, en raison de l'apparition de la vascularite cérébrale au décours immédiat d'une pneumopathie infectieuse sévère. Le diagnostic a été retenu devant l'amélioration clinique après un épisode unique et l'absence de récurrence.

❖ Autre

- **Syndrome de Susac** (n = 2)

Le diagnostic a été retenu devant la présence concomitante d'une atteinte microvasculaire cérébrale (infarctus cérébraux récidivants malgré prévention secondaire), rétinienne (1 patient avec OACR gauche et OBACR droite ; 1 patient avec aspect de vaisseaux fantômes au fond d'œil), et auditive (hypoacousie bilatérale avec altération du pic I aux PEA).

- **Epithéliopathie en plaque (n = 1)**

Le diagnostic a été porté préalablement aux symptômes neurologiques, sur des critères ophtalmologiques avec un aspect typique au fond d'œil (*Voir paragraphe D.6.*).

7. *Traitements (tableau 9)*

	Cohorte globale n = 36 (%)	Vascularites secondaires N = 17 (%)	Vascularites primitives n = 19 (%)	p
<b>Traitement d'induction</b>				
Bolus de CTC	28 (78%)	11 (65%)	17 (89%)	0.11
CTC per os	24 (67%)	13 (76%)	11 (58%)	0.24
CYC	18 (50%)	7 (41%)	11 (58%)	0.32
CYC + CTC per os	13 (36%)	6 (35%)	7 (37%)	0.92
AZA	4 (11%)	0 (0%)	4 (21%)	0.11
Ig I.V.	6 (18%)	2 (12%)	4 (24%)	0.66
Echanges plasmatiques	3 (8.8%)	1 (5.9%)	2 (12%)	1
RTX	2 (5.9%)	0 (0%)	2 (12%)	0.48
<b>Traitement d'entretien 1<sup>e</sup> intention</b>				
CYC	7 (19%)	2 (12%)	5 (26%)	0.41
AZA	9 (25%)	4 (24%)	5 (26%)	0.11
MM	9 (26%)	3 (18%)	6 (33%)	0.44
<b>Traitement d'entretien 2<sup>e</sup> intention</b>				
MM	32 (89%)	1 (5.9%)	3 (16%)	0.61
RTX	4 (12%)	2 (12%)	2 (12%)	1
<b>Antithrombotiques</b>				
Anti-agrégants	23 (64%)	10 (59%)	13 (68%)	0.55
Anti-coagulants	7 (19%)	5 (29%)	2 (11%)	0.22

*Tableau 9 - Traitements reçus par les patients de notre cohorte, durant la phase d'induction et la phase d'entretien, ainsi que les traitements antithrombotiques.*

*CTC : corticoïdes, CYC : Cyclophosphamide, AZA : Azathioprine, RTX : Rituximab, I.V. : intra-veineux, MM : Mycophénolate Mofétil.*

**a. Traitements antithrombotiques**

❖ **Anti-agrégants plaquettaires**

23 patients (63.9%), ont bénéficié d'un traitement par antiagrégant plaquettaire. Pour la majorité des patients, il s'agissait d'un traitement par **Aspirine** (Kardégic®) à une dose de 160mg/jour.

Un traitement par **Clopidogrel** (Plavix®) a été introduit en relais d'aspirine chez trois patients en raison d'une récurrence ischémique cérébrale malgré un traitement par Aspirine bien conduit.

#### ❖ Anticoagulants

7 patients (19.4%) ont bénéficié d'un traitement anticoagulant, toute classe confondue.

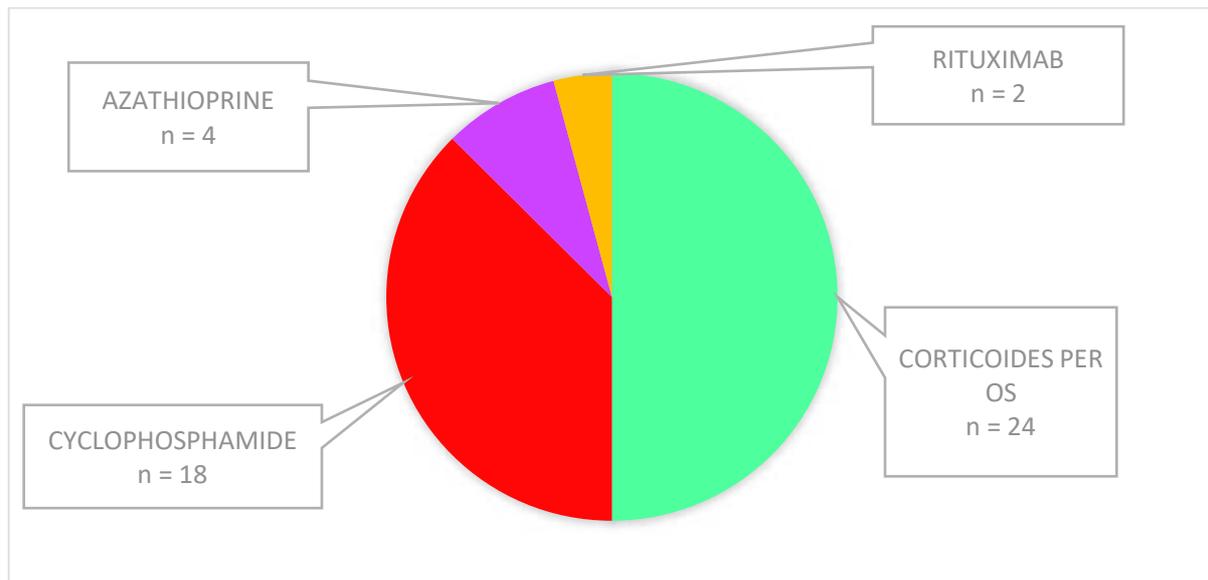
La plupart des traitements étaient introduits dans le cadre d'une maladie thromboembolique veineuse. Un patient a été reçu de la **Fluindione** (Previscan®) puis du **Rivaroxaban** (Xarelto®) dans le traitement d'une embolie pulmonaire. Un patient a également été traité pour une embolie pulmonaire par de **l'héparine non fractionnée** (HNF) au pousse-seringue électrique (PSE), puis par **héparine de bas poids moléculaire** (Enoxaparine – Lovenox®) en injection sous-cutanée, enfin relayée par **Apixaban** (Eliquis®). Deux patients ont bénéficié d'un traitement par **Fluindione** (Previscan®) pour une thrombophlébite profonde du membre inférieur.

Pour d'autres patients, le traitement anticoagulant a été introduit dans l'intervalle de la réalisation du bilan étiologique, dans le cadre d'une incertitude diagnostic initiale, notamment avant élimination d'un mécanisme cardio-embolique.

Pour un patient, un traitement par **Fluindione** et a été prescrit durant un an en raison de la découverte d'un thrombus intra-cardiaque à l'échographie transthoracique lors du bilan de son AVC ischémique.

Enfin, un traitement par **Coumadine** a été introduit dans un contexte d'échappement thérapeutique, chez un patient avec un syndrome de Susac, ayant présenté de multiples récurrences ischémiques sous anti-agrégant plaquettaire et malgré de multiples lignes de traitement immunosuppresseurs ou modulateurs.

b. *Traitements d'induction* (figure 24)



*Figure 24 - Traitements d'induction*

❖ Bolus de corticoïdes

Vingt-huit patients (77.8%) ont reçu des bolus de corticoïdes (Solumédrol® 1 g/jour, durant 3 à 5 jours), en traitement d'induction lors du premier épisode neurologique, ou lors de rechutes.

❖ Corticothérapie per os au long cours

24 patients (66.7%) ont bénéficié d'une corticothérapie par voie orale, soit d'emblée en première intention, soit en relais des bolus de glucocorticoïdes.

❖ Cyclophosphamide (CYC) / Endoxan®

18 patients (50%) ont bénéficié d'un traitement par CYC en premier intention, à visée de traitement d'induction. Il était généralement réalisé en monothérapie, soit à visée d'épargne cortisonique, soit d'emblée en première intention. Pour 12 patients, ce traitement avait été délivré en bithérapie, en association avec une corticothérapie per os.

❖ Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

6 patients (16.7%) ont reçu des perfusions d'immunoglobulines intra-veineuses.

Ce traitement a parfois été donné à visée de test thérapeutique devant des difficultés diagnostiquées durant le bilan étiologique. Dans ces situations, il n'a pas été poursuivi une fois le diagnostic de vascularite cérébrale retenu.

Pour un patient avec une SACNS secondaire à un syndrome de Susac, les IgIV ont été délivrées en association avec du Cyclophosphamide, dans un contexte d'échappement thérapeutique, avec multiples récives.

❖ Echanges plasmatiques

Trois patients (8.3%) ont reçu des échanges plasmatiques.

Pour deux d'entre eux, ce traitement a également été délivré dans un objectif de test thérapeutique afin d'orienter la démarche diagnostique et dans un contexte de symptômes cliniques sévères et invalidants.

Le troisième cas concerne le patient sus-cité, avec le syndrome de Susac, lors d'une nouvelle récive sévère, et dans un contexte d'impasse thérapeutique.

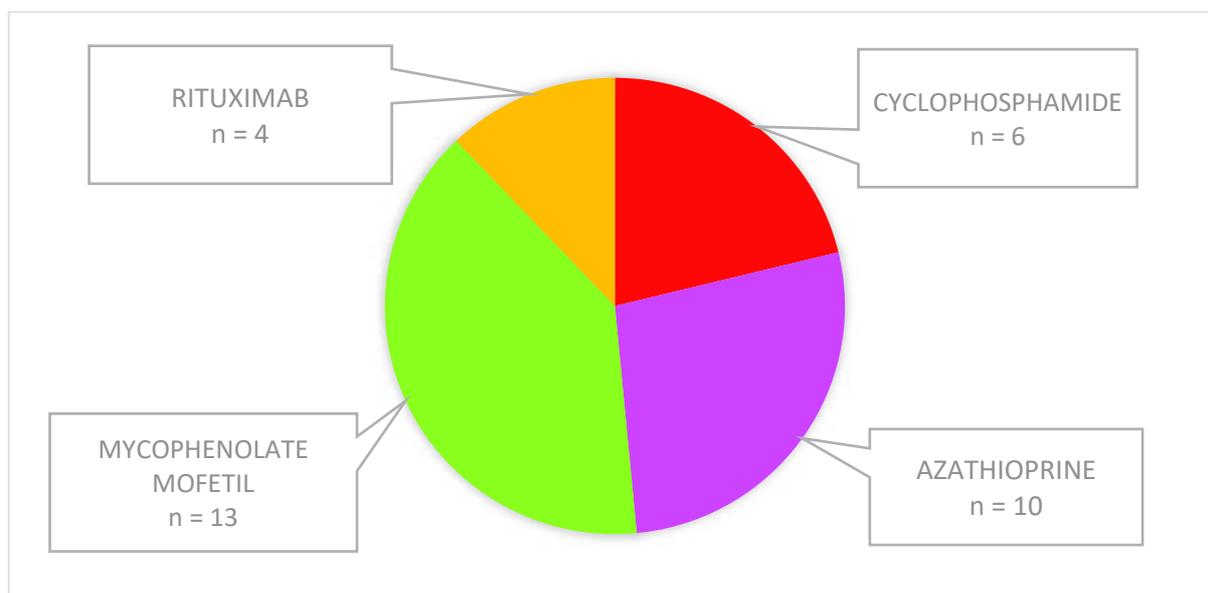
❖ Azathioprine (Imurel®)

Quatre patients ont reçu ce traitement en première intention en traitement d'induction.

❖ Rituximab (Truxima®/Mabthera®)

Deux patients ont reçu ce traitement en traitement d'induction.

c. Traitements d'entretien (figure 25)



*Figure 25 - Traitements d'entretien*

❖ Corticothérapie per os au long cours

24 patients (66.7%) ont bénéficié d'une corticothérapie par voie orale, au long cours, dans le cadre du traitement de fond.

❖ Cyclophosphamide (Endoxan®)

18 patients (50%) ont reçu un traitement par Endoxan en **premier intention**, dans une optique de traitement de fond. Il était généralement réalisé en monothérapie, soit à visée d'épargne cortisonique, soit d'emblée en monothérapie. 7 patients (19.4%) ont reçu ce traitement en **seconde intention** après un autre traitement en première ligne.

❖ Azathioprine (Imurel®)

Quatre patients ont reçu ce traitement en **première intention** et 9 patients en **deuxième ou en troisième intention**.

❖ Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)

Aucun patient n'a reçu ce traitement d'emblée en **première intention** dans le cadre du traitement de fond. 9 patients (25%) l'ont reçu en **deuxième intention** et 4 (11.1%) en **troisième intention**.

❖ Rituximab (Truxima®/Mabthera®)

Seulement 2 patients ont reçu ce traitement en **première intention** en traitement de fond et 4 l'ont reçu en **troisième intention**.

*d. Traitements antiépileptiques*

7 patients ont bénéficié d'un traitement antiépileptique.

*e. Traitements psychotropes*

13 patients ont nécessité l'introduction d'un traitement psychotrope. 4 patients ont bénéficié d'un traitement par **neuroleptique** dans le cadre de troubles du comportement. 8 ont reçu un traitement antidépresseur de type **Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine (ISRS)** dans le cadre de troubles anxiodépressifs.

*8. Evolution*

*a. Améliorations et guérisons*

On note une amélioration clinique et/ou iconographique pour 25 des patients traités par **corticothérapie orale** (81%) et 18 des patients sous **Cyclophosphamide** (64%). Une amélioration a également été observée pour 6 des patients sous MM, 7 sous AZA et 1 sous

RTX. Au total, 7 patients (23%) avaient une régression partielle ou complète des lésions cérébrales sur l'IRM après traitement. Nous relevons également une diminution ou une disparition de prises de contraste parenchymateuses et/ou méningées pour 10 patients.

21 patients (58.3%) avaient un état clinique et paraclinique stable à 1 an de suivi.

Deux de nos patients ont eu une guérison complète de leur SACNS sur **neuro-borréliose**, après un traitement antibiotique adapté.

Une patiente a bénéficié d'un traitement par Ceftriaxone durant 21 jours associé à des bolus de Solumédrol sur 3 jours. Elle a présenté une unique récurrence ischémique 1 an plus tard avec une persistance d'anticorps anti-Borrelia burgdorferi dans le LCR. Un traitement par Doxycycline 21 jours a alors été introduit. Au décours, il n'y a pas eu de nouvelle manifestation clinique ni iconographique pouvant témoigner d'une activité de la maladie. La patiente a arrêté son suivi neurologique en accord avec le neurologue.

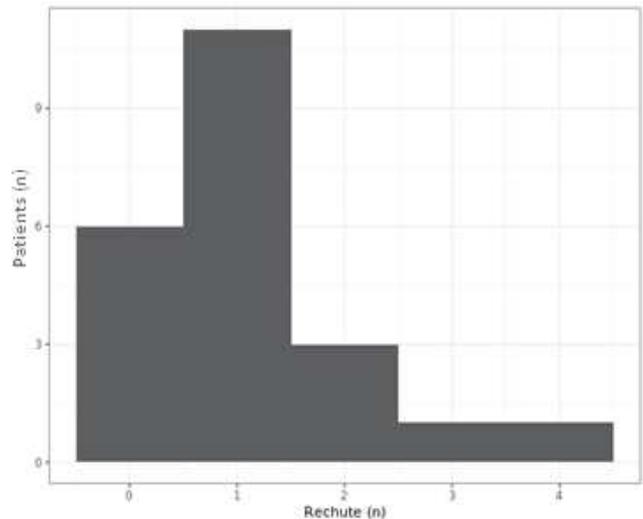
Une autre patiente avec vascularite secondaire à une neuroborréliose a présenté un unique épisode avec lésions cérébrales inflammatoires et ischémiques. A 1 mois après la fin des 21 jours de traitement par Ceftriaxone + Aspirine, les symptômes et les lésions IRM, à la fois ischémiques et inflammatoires, avaient totalement régressés.

Un patient a présenté un unique épisode neurologique consécutif à des lésions cérébrales hémorragiques multiples associées à des lésions inflammatoires de la substance blanche, au décours d'un sepsis sévère sur point d'appel pulmonaire. L'évolution a été favorable sous traitement antibiotique par Pipéracilline/Tazobactam et Vancomycine. Le patient n'a jamais présenté de rechute, et les examens neurologiques et neuropsychologiques se sont normalisés.

Dans l'étude en sous-groupe, on note une différence significative ( $p = 0.037$ ) dans la proportion de patient chez qui il a été observé une **régression voire une disparition des lésions IRM (toutes confondues) après traitement**, avec un taux plus important dans le groupe des PACNS.

*b. Les rechutes (figure 26)*

Une rechute est décrite comme la récurrence ou l'aggravation de symptômes liés à la vascularite, ou la mise en évidence de nouvelles lésions ou d'aggravations de lésions existantes à l'imagerie cérébrale, pour un patient non traité ou recevant un traitement stable. Ces patients nécessitent, le cas échéant, une intensification de leur traitement.



*Figure 26 - taux de rechutes dans notre*

15 patients (48%) n'ayant **pas reçu de traitement** ont présenté une rechute, tout comme 16 des patients (70%) sous **Cyclophosphamide**.

6 patients (20%) ont présenté une récurrence de lésion inflammatoire, 11 (34%) une récurrence ischémique, et 3 (12%) une récurrence épileptique.

L'analyse en sous-groupe n'a pas montré de différence significative de taux de rechute, avec ou sans traitement, entre les vascularites primitives et secondaires.

### *c. Céphalées chroniques*

7 patients (19.4%) ont rapporté des céphalées chroniques, c'est-à-dire persistantes, malgré l'absence de signes d'activité clinique ou radiographique de la vascularite.

### *d. Handicap*

Quatorze patients gardent des troubles de l'humeur persistants à distance d'un épisode aigu et 14 patients (38.9%) des séquelles cognitivo-comportementales. 13 patients (36.1%) conservent des séquelles motrices.

### *e. Décès*

Trois patients sont décédés dans l'intervalle du suivi, en conséquence des complications de décubitus sur un état grabataire, au moins en partie imputable à la vascularite. Un patient est décédé d'un sepsis à la suite de troubles de la conscience avec pneumopathie d'inhalation, un autre à la suite d'un état de choc hypovolémique et une détresse respiratoire et, enfin, le troisième est décédé des complications d'un accident ischémique constitué sylvien étendu après grabatisation et syndrome occlusif.

## **D. Discussion**

### *1. Épidémiologie*

Au plan démographique, nos analyses ont permis d'identifier respectivement un *âge moyen de 54.9 ans et 40.79 ans*, au premier symptôme, pour la cohorte totale et pour les vascularites primitives à part. Ces chiffres sont concordants avec les données de la

littérature, où l'on retrouve un âge moyen de 43 à 48 ans (PACNS et SACNS confondues) [13, 15, 16]. Cependant, l'écart entre l'âge minimal et maximal est très étendu, avec une distribution irrégulière (*figure 4*). Il semble donc que les vascularites, primitives ou secondaires, puissent concerner des patients de tout âge.

Dans notre étude en sous-groupes, la population semble plus âgée parmi les SACNS par rapport à la population des PACNS, pouvant suggérer que les formes secondaires surviennent plus tardivement. Toutefois, cette différence n'est pas concordante avec les données de la littérature où l'on rapporte un âge maximal plus tardif pour des cohortes de PACNS, avec un âge allant de 14 à 85 ans [13, 15–17], pour *16 à 66 ans dans notre cohorte*.

Il a été remarqué dans la littérature que cette pathologie peut également toucher les enfants [11, 18]. Notre cohorte ne concernant que des individus de plus de 18 ans à l'inclusion, nous n'avons pas étudié de dossier pédiatrique.

Notre cohorte a un sex-ratio avoisinant 1, avec une discrète prédominance féminine. Ces résultats sont concordants avec la littérature, bien qu'il existe dans certains papiers une discrète prédominance masculine [16], ou féminine [13, 15].

Au plan des toxiques, plus d'un tiers de nos patients avaient une consommation active de tabac lors du diagnostic. Bien qu'il soit établi que la consommation de tabac est un facteur de risque vasculaire notable, il n'y a pas de description d'un lien direct entre la consommation de tabac et la probabilité de développer une vascularite cérébrale ou systémique dans la littérature.

De manière surprenante, nous notons que 26.3% des patients du groupe vascularite primitive avaient une pathologie auto-immune. Il est difficile d'établir s'il s'agit d'une association fortuite ou si le diagnostic de PACNS est à remettre en question. En effet, la

présence d'une pathologie auto-immune préalable aux manifestations neurologiques, avait habituellement tendance à orienter le diagnostic étiologique en faveur d'une SACNS.

Dans la cohorte française COVAC [16], la présence de comorbidités neurologiques préexistantes est, a priori, indépendante de la vascularite cérébrale, avec la présence de migraines pour 10% de leurs patients (11% dans notre cohorte) ou d'une épilepsie pour 4% de leurs patients (5.6% dans notre cohorte) par exemple.

## 2. Clinique

Au plan clinique, l'ensemble des symptômes décrits dans notre cohorte et dans la littérature sont malencontreusement aspécifiques et sont la traduction des lésions cérébrales ischémiques, hémorragiques et/ou inflammatoires.

Dans notre cohorte, tout comme dans la littérature, l'un des symptômes le plus fréquemment rapporté est la **céphalée** : jusqu'à 54 à 63% dans la littérature [11, 13, 15, 16] (*versus 61.1% dans notre cohorte*). Elle est généralement de début insidieux et progressif, bien qu'elle puisse parfois apparaître de manière aiguë, voir en coup de tonnerre. Dans ce dernier cas, les diagnostics différentiels comme l'hémorragie méningée ou le Syndrome de Vasoconstriction Réversible (SVCR) sont à rechercher en urgence. La céphalée peut également précéder de plusieurs jours ou plusieurs semaines l'apparition d'autres troubles neurologiques [16]. Elle peut être focalisée ou diffuse à l'ensemble de l'encéphale. Relevons que dans notre cohorte, les céphalées étaient fréquemment décrites lors des épisodes aigus/rechutes, mais pouvaient également évoluer de manière chronique, que la vascularite soit encore considérée comme « active » ou non. Pour les patients ayant une céphalée primaire/migraine préexistante, la céphalée de la vascularite est décrite comme nouvelle ou inhabituelle [16]. Les céphalées sont décrites aussi bien dans le cadre de vascularites

primitives que secondaires. On ne note d'ailleurs pas de différence statistiquement significative dans notre étude en sous-groupe. D'après la littérature, il semblerait que les vascularites les plus fréquemment associées à des céphalées soient les vascularites primitives, les artérites systémiques nécrosantes et les artérites secondaires à une collagénose. Elles peuvent être la conséquence directe de l'inflammation artérielle avec la mise en jeu de cytokines pro-inflammatoires et substance P, ou secondaires aux complications de l'artérite, notamment aux hémorragies intracrâniennes [19].

Les autres symptômes que nous avons décrit dans notre cohorte sont également concordant avec la littérature [11, 13, 15, 16, 18, 20] et consistent, de manière non exhaustive, en :

- Des manifestations cliniques d'infarctus cérébral ou hémorragie intra crânienne : un **déficit neurologique focal** dans 40 à 83% des cas (*versus 81% dans notre cohorte*), dont la symptomatologie est dépendante de la topographie de la lésion.
  - Un déficit moteur focal : 40.5% (*83.3% dans notre cohorte*)
  - Des troubles phasiques : 24.5-35% (*36.1% dans notre cohorte*)
  - Une ataxie : 12-19%
  - Des vertiges : 25% (*36.1% dans notre cohorte*)
- **Des troubles cognitifs** pouvant évoluer vers une démence dans 34 à 54% des cas (*50% dans notre cohorte*).

Dans certaines études, les troubles cognitifs sont considérés comme la deuxième manifestation la plus fréquente après la céphalée [11, 13] (*la troisième dans notre cohorte, après les déficits neurologiques focaux et les troubles de la vigilance*). Il a également été constaté que les patients ayant, à l'imagerie, des lésions d'artères distales de très petit calibre, et des prises de contraste méningées, sont plus à même d'avoir des

manifestations cognitives [11]. Mullin Et Al [1] ont constaté un taux de troubles cognitifs significativement supérieur à la population générale chez les patients souffrant de vascularite cérébrale, impactant les fonctions instrumentales et la qualité de vie. Ces troubles peuvent persister à distance de l'épisode aigu.

- **Un syndrome méningé**, parfois d'évolution chronique.
- **Des troubles de la personnalité et du comportement** pour 25% des patients (*nettement supérieur dans notre cohorte avec un taux de 55.6% de patients*).
- **Un syndrome confusionnel**, notamment lors de la phase aiguë.
- **Une atteinte des nerfs crâniens**, avec, notamment, une diplopie binoculaire pour 14% des patients (*pour 11% dans notre cohorte*)
- **Des manifestations épileptiques**, moins fréquentes, pour 20 à 33% des patients dans la littérature (*22% dans notre étude*).
- **Un coma ou des troubles de la vigilance** au sens large : 27% dans la littérature.
- Une **fièvre** a été observée pour 9.8% de cas de PACNS de la cohorte de la Mayo Clinic et 13% dans la cohorte française COVAC. Dans notre cohorte, la fièvre était un symptôme peu fréquent puisque rapportée chez seulement 2 patients avec PACNS, et un patient avec neuro-borréliose.

La présence d'une **symptomatologie ophtalmologique** est également fréquemment retrouvée dans notre cohorte (27.7%). Dans la littérature, on rapporte 15 à 37% de troubles visuels au sens large, 18% d'amputation du champ visuel, 11% de flou visuel ou baisse d'acuité visuelle (*13.9% dans notre cohorte*) et 1.2% patients avec un œdème papillaire [13, 16].

**Les symptômes ORL** sont assez souvent décrits, y compris pour des patients avec une PACNS. Ils doivent cependant être interprétés avec prudence en raison de leur origine possiblement multifactorielle, notamment chez le patient âgé. Des symptômes incluant une hypoacousie et acouphènes sont décrit chez 10% des patients de la cohorte COVAC [16] (*pour 3 patient PACNS et 4 patients SACNS dans notre cohorte*).

La présence de signes et symptômes extra-neurologique peut orienter le clinicien sur le plan étiologique, bien qu'il soit décrit, à la fois dans notre étude et dans la littérature, la présence de signes systémiques extra-neurologiques chez des patients avec une PACNS.

Dans les vascularites secondaires, les symptômes neurologiques peuvent apparaître tardivement, alors que la pathologie systémique est déjà diagnostiquée. Par exemple, dans notre cohorte, un patient avec SACNS sur une sarcoïdose avait déjà eu des manifestations respiratoires avant l'épisode neurologique.

Au total, la présence de symptômes extra-neurologiques peut aider à orienter le diagnostic étiologique, et notamment lorsqu'une pathologie systémique est déjà connue et s'est manifestée sur d'autres systèmes avant d'atteindre le système nerveux central.

### *3. Imagerie cérébrale*

Les anomalies parenchymateuses et vasculaires, tout comme les prises de contraste parenchymateuses et/ou méningées peuvent être évocatrices de vascularite cérébrale, mais sont à nouveau peu spécifiques.

## ❖ Parenchyme

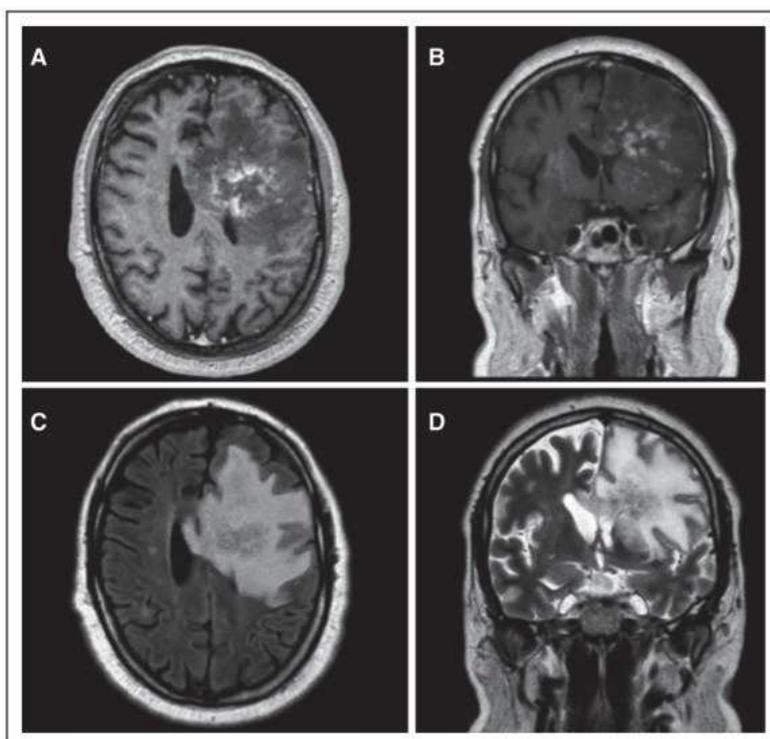
A l'heure actuelle, l'examen d'imagerie phare dans le diagnostic positif et étiologique des vascularites cérébrales est l'**IRM cérébrale**. Elle possède une sensibilité de presque 100% dans la mise en évidence d'anomalies évocatrices [11, 13, 16]. Il existe toutefois quelques rares patients avec une authentique vascularite primitive avec une IRM cérébrale normale [13, 21, 22].

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est l'**infarctus cérébral** (30-54% selon les études, *66.7% dans notre cohorte*), volontiers multiples (40.3% dans la cohorte de la Mayo Clinic, 39% dans la cohorte COVAC, *52.8% dans notre étude*), bilatéraux, au niveau de plusieurs territoires vasculaires, de taille variable et d'âges différents. On peut les observer au niveau cortical ou sous-cortical [11, 13, 16, 18].

Les **lésions de la substance blanche**, définies par un hypersignal FLAIR et des séquences diffusion/ADC négatives (si l'on exclut le potentiel effet rémanent T2), sont très fréquentes mais aspécifiques (4 à 94% dans les études [15, 16, 18] et *58.3% dans notre cohorte*). Dans la cohorte COVAC, elles étaient même plus fréquemment décrites que les lésions ischémiques. [18]. Ces lésions peuvent être symptomatiques lorsqu'elles ont un caractère inflammatoire démyélinisant, mais aussi asymptomatiques lorsqu'elles s'apparentent à de la leucopathie vasculaire.

Elles peuvent parfois prendre un **aspect pseudo-tumoral** et perdre le diagnosticien dans sa recherche étiologique. Ce fut le cas pour l'une de nos patientes, initialement orientée en neurochirurgie pour une suspicion de gliome de haut grade, et dont le diagnostic de

vascularite a été fait sur la biopsie cérébrale (*figure 7*). Ces lésions pseudo-tumorales sont décrites pour 3.8% patients dans la cohorte de la Cleveland Clinic, 5% de celle du Massachusetts General Hospital [23] et 11.7% de COVAC [24] (*figure 27*). Ces études ont montré de manière significative que les patients présentant ce genre de lésions sont souvent plus jeunes lors du diagnostic et présentent plus souvent des manifestations épileptiques. Au niveau de l'imagerie, elles sont fréquemment associées à des prises de contraste parenchymateuses alors que les anomalies artérielles sur l'ARM ou l'angiographie sont plus rares, suggérant une prédominance d'atteinte de petits vaisseaux distaux. Il est très important dans ces situations d'éliminer le principal diagnostic différentiel qu'est le lymphome cérébral, avec, au moindre doute, la réalisation d'une biopsie cérébrale avec immunohistochimie [16, 24].



*Figure 27* - dans l'étude de De Boysson, il est décrit l'IRM d'un patient de 33 ans avec une lésion pseudo-tumorale de vascularite primitive

*Image A et B : séquence T1 injectée montrant une lésion fronto-temporale gauche prenant le contraste*

*Image C et D : Séquence T2 FLAIR et T2 montrant la lésion en hypersignal avec œdème péri-lésionnel et effet de masse.*

**Les lésions hémorragiques** intra crâniennes sont constatées chez 9 à 27% des patients dans la littérature [11, 13, 16, 18] pour 27% dans notre étude. La présence de lésions micro-

hémorragiques, aussi appelées « *microbleed* », comme unique lésion hémorragique a été décrite chez 4 patients de COVAC. Dans cette même cohorte, 10 patients avaient des lésions microhémorragiques associées à des lésions macrohémorragiques. Les lésions macrohémorragiques isolées sont plus rares, et sont généralement concomitantes à des lésions ischémiques [16].

Ces lésions sont plus souvent observées dans des formes nécrosantes de vascularite, et seraient associées à un meilleur pronostic sur le plan cognitif, une évolution plus favorable sur le plan des symptômes déficitaires et un moindre taux de récurrences ischémiques [11].

Des cas d'hémorragies méningées, isolées ou associées à une hémorragie intraparenchymateuse ont également été décrites, mais sont moins habituelles [16]. Nous n'avons pas constaté ce genre d'anomalie dans notre cohorte.

Au total, les mécanismes physiopathologiques des vascularites vont à la fois favoriser les occlusions, les sténoses et la fragilité artérielle, tout en baignant dans une atmosphère inflammatoire chronique. Ainsi, l'association de lésions ischémiques, inflammatoires et hémorragiques doit interpeller le clinicien et faire évoquer ce diagnostic.

#### ❖ Prises de contraste

Des prises de contraste après injection de gadolinium, peuvent être observées au niveau du **parenchyme** (22.8% pour la Mayo Clinic [13], 52% pour COVAC [16] et 30.6% dans notre cohorte), au niveau des **méninges** (4 à 24% dans la littérature [13, 16, 18] pour 13% dans notre cohorte) ou, de manière plus rare, au niveau des **nerfs crâniens**. De manière générale, les prises de contraste méningées et parenchymateuses seraient plus fréquentes lors de vascularites touchant les petits vaisseaux distaux [11].

A noter que parmi les 11 patients de notre cohorte ayant une ou plusieurs prises de contraste parenchymateuses, 3 ne présentaient pas de lésion de la substance blanche d'allure inflammatoire sur l'IRM cérébrale. Par ailleurs, les prises de contraste pouvaient prendre un aspect variable, notamment selon l'étiologie de la vascularite, par exemple, un patient avec une PACNS avait une prise de contraste gyriforme, alors que dans le cas d'un patient avec une SACNS granulomateuse, la prise de contraste était précisément localisée au niveau de granulomes sarcoïdosiens corticaux.

#### ❖ Anomalies artérielles

Les **sténoses** artérielles sont évocatrices du diagnostic de vascularite, notamment lorsqu'elles sont multiples, étendues et bilatérales, en alternance avec des dilatations artérielles. Elles peuvent s'observer sur des vaisseaux de moyen calibre (carotide interne, artères vertébrales, tronc basilaire, par exemple) et/ou au niveau des artères plus petites. Les autres anomalies observées peuvent consister en des **sténoses multifocales avec interposition de régions saines** (aussi appelées des dilatations en « saucisse »), des **occlusions** de petits vaisseaux, de **microanévrismes** ou encore un **retard de prise de contraste**. De manière moins fréquente, on peut observer le développement d'une **néovascularisation, d'anastomoses** et d'un **élargissement de petits vaisseaux préexistants**, pouvant aller jusqu'au développement d'un **syndrome de Moya-Moya** [11, 16, 18, 25].

Ces anomalies peuvent être observées sur l'angio-IRM, en séquence IRM Time of Flight (ToF) ou sur l'angiographie. Nous avons totalisé 36% de patients avec une anomalie vasculaire visible sur l'angio-IRM, contre 63% dans la cohorte COVAC [16].

En pratique, **l'angiographie** est un examen peu sensible (40-90% selon les études) et peu spécifique (30%) [11, 26]. Elle est considérée comme l'imagerie Gold Standard (le Gold Standard du diagnostic restant la biopsie cérébrale) pour le diagnostic des vascularites du système nerveux central, avec une capacité de mettre en évidence des anomalies jusqu'au niveau de vaisseaux de 500  $\mu\text{m}$  de diamètre. Cette technique est imparfaite puisqu'on compte 20 à 30% de faux négatifs, notamment en ce qui concerne les petits vaisseaux [1].

Dans notre cohorte, seulement 10/36 patients (27.7%) ont bénéficié de cet examen, dont 4 ont eu des résultats positifs (40%), ce qui est nettement en dessous des chiffres de la cohorte de la Mayo Clinic [15] (123/163 patients ont bénéficié d'une angiographie, soit 75.4%, dont 113 montraient une anomalie soit 91.8%) et la cohorte française COVAC [16] (48/52 patients ont eu une angiographie, soit 92%, avec 79% d'examen anormaux). Salvarani [13] constate que pour les 16 patients ayant une angiographie normale, le diagnostic de vascularite a été posé sur la biopsie cérébrale, suggérant que les anomalies artérielles concernaient des vaisseaux de trop petit calibre pour être visualisés sur l'angiographie. Les anomalies constatées dans la cohorte de la Mayo Clinic étaient bilatérales dans 95% des cas et concernaient dans 91.2% des vaisseaux de petit calibre et dans 66.4% des cas des vaisseaux de moyen calibre. Dans COVAC, il est décrit 47% d'occlusions artérielles, 29% de dilatations fusiformes, 18% de développement de circulation collatérale, 13% de microanévrismes et 24% de retard de prise de contraste.

**L'angio-IRM ou l'IRM avec séquence ToF** est actuellement la meilleure technique non-invasive pour le diagnostic de vascularite cérébrale.

D'après l'étude de Demaerel et collaborateurs [25] (*figure 28*), il a été mis en évidence pour l'ARM (1.5T) une sensibilité entre 62 et 79% et une spécificité de 83-87%, avec des valeurs

quasiment similaires, bien que discrètement plus élevées, pour l'angiographie avec une sensibilité de 76-94% et une spécificité de 83-97%. En considérant la présence de « plus de deux sténoses dans au moins 2 vaisseaux différents », le taux de faux positifs était similaire dans le groupe ARM et angiographie.

Patient, sex, age (years)	Clinical presentation and relevant laboratory results	MR findings	MRA	DSA
1, F, 45	Seizures, adult polycystic kidney disease, encephalopathy following high dose analgesics for headache	Normal	+	+
2, F, 43	Seizures, dysphasia, inflammatory blood alterations	Recent left MCA infarct	+	+
3, M, 43	Recurrent acute occipital headache, LP: 14 white blood cells and microscopic hemorrhagic changes	Normal	-	+
4, F, 33	Multiple sclerosis, dysphasia, Borrelia IgM and IgG Ab serology	Multiple sclerosis plaques, recent right MCA infarct	-	+
5, F, 32	Progressive left hand paresis, diabetes mellitus, cardiovascular risk factors	Recent right BG infarct	+	+
6, F, 46	Left brachiofacial paresis, scleroderma and myasthenia gravis LP: non-specific chronic meningitis	Recent right and left MCA infarct	-	-
7, F, 50	Right hemiparesis and dysphasia, cardiovascular risk factors	Left PICA infarct	+	+
8, M, 30	Dysphasia, right-sided sensory disturbances, LP: lymphocytic meningitis	Normal	-	-
9, F, 22	Right hemianopia	Recent left PCA infarct	+	+
10, M, 29	Deterioration of mental functions, elevated blood level of homocystein	Non-specific white matter lesions	-	-
11, M, 33	Right hemiparesis, elevated blood level of homocystein, LP: lymphocytic meningitis	Left BG infarct	+	-
12, F, 48	Dysarthria and clumsy right hand, diabetes mellitus, antiphospholipid syndrome	Left BG and internal capsule infarct	-	-
13, F, 53	Right homonymous hemianopia, right-sided sensory disturbances, elevated blood level of homocystein, adult polycystic kidney disease, cardiovascular risk factors	Left PCA infarct	+	+
14, F, 49	Left hemiparesis	Recent left MCA infarct	-	-

MRA magnetic resonance angiography; DSA digital subtraction angiography; MCA middle cerebral artery; PCA posterior cerebral artery; PICA posterior inferior cerebellar artery; BG basale ganglia; LP lumbar puncture; CSF cerebrospinal fluid.

Figure 28 – Cohorte de De Maerel et Al. Montrant la présence ou non d'anomalie artérielle sur l'angio-IRM (MRA) et sur l'angiographie (DSA). On constate une discordance de résultats pour 3 patients.

Finalement, il semble que la réalisation d'une artériographie soit devenue obsolète à l'ère de l'IRM, mais pourrait encore être proposée lorsque les imageries artérielles sont normales mais que la suspicion clinique reste élevée.

Chen et collaborateurs [27] soulignent également le fait que dans les cas d'anomalies retrouvées à l'angiographie, il est fort probable de trouver de manière concomitante des anomalies à l'ARM et dans l'étude du LCR.

#### ❖ Scanner et angioscanner cérébral

Le scanner est globalement moins sensible que l'IRM pour analyser les anomalies cérébrales résultant des vascularites cérébrales, excepté pour les lésions hémorragiques [11].

Il est parfois le premier examen réalisé à la phase aiguë, avant l'IRM cérébrale, et peut mettre en évidence des lésions ischémiques et/ou hémorragiques, ce qui était le cas pour 82% des patients de COVAC [16]. Selon les centres, il est parfois plus facilement disponible que l'IRM cérébrale et pourrait avoir un avantage pour limiter le retard diagnostique. Les séquences injectées peuvent également mettre en évidence les anomalies artérielles sus-citées.

#### ❖ Prises de contraste des parois artérielles : séquences « sang noir » ou Vessel Wall Imaging (VWI)

La première description de prise de contraste de paroi artérielle avec la technique d'imagerie pariétale haute résolution (high resolution vessel wall imaging = VWI) a été décrite au début des années 2000, dans un premier temps dans l'étude des artères coronaires [28, 29], puis étendue à l'analyse des troncs supra-aortiques et des artères intracrâniennes [30–32]. Elle permet l'analyse en haute résolution des parois artérielle ainsi qu'une éventuelle prise de contraste pouvant traduire une inflammation locale.

L'acquisition des images en VWI peut se faire selon deux techniques :

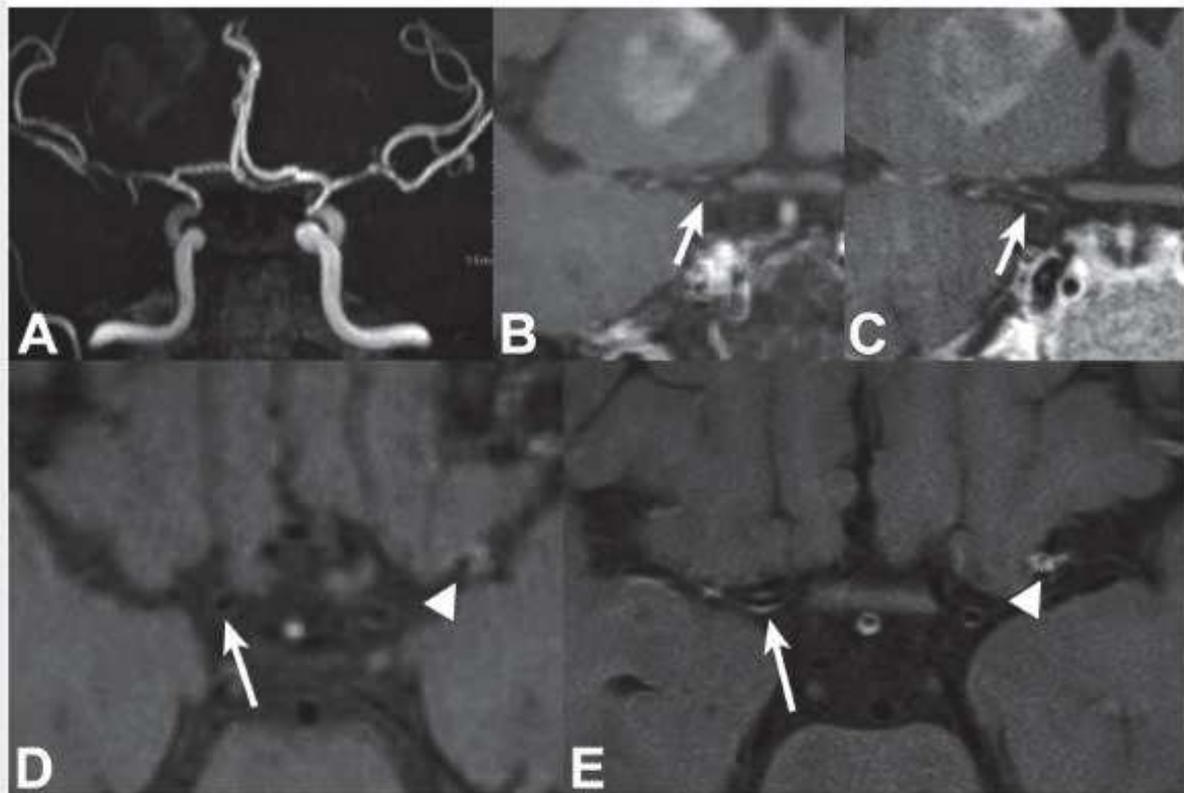
- **Une acquisition en 2D, avec des séquences pondérées T1 multiplanar avant et après administration de gadolinium, puis annulation du signal de flux sanguin (et parfois fat-sat).** Il s'agit d'une technique d'acquisition assez longue, permettant d'observer des artères de plus petit calibre, mais nécessite de programmer une zone précise à étudier en fonction des sténoses observées sur l'ARM, ou au niveau de lésions parenchymateuses pour être centré sur le vaisseau atteint. Cette sélection implique le risque de passer à côté d'autres vaisseaux pathologiques, à distance de la zone d'intérêt étudiée [33].
- **Une acquisition en 3D,** plus récente et avec un temps d'acquisition plus court. Elle donne la possibilité de se recentrer selon plusieurs angles durant l'examen, offrant une meilleure résolution spatiale et permettant de couvrir l'ensemble du cerveau et d'examiner les vaisseaux plus périphériques (jusqu'à A2, P2 et M2-4), mais aussi des segments proximaux tels que la carotide interne extra-durale, V3-5 et le tronc basilaire. Toutefois, sa résolution en coupe est plus faible. Il existe actuellement encore peu de preuves pour sa validation en pratique clinique courante.

A ce jour, il n'a pas été montré de différence significative dans la détection des prises de contraste pariétales entre l'acquisition 3D et 2D [33] (*figure 29*).

Cependant, l'utilisation de cette technique en pratique clinique pour le diagnostic positif et différentiel des vascularites cérébrales fait débat.

Plusieurs études ont démontré l'intérêt de cette séquence pour détecter et différencier des lésions de vascularites d'autres vasculopathies (athéroscléroses, SVCR...), parfois difficiles à

différencier en angiographie ou en ARM [33]. Pour limiter les faux positifs sur des images artéfactuelles (flux laminaires proches de l'artère observée, flux veineux...), la prise de contraste pariétale doit être observée sur au moins 2 plans différents pour être considérée. L'une des limites de cet examen est sa longue durée d'acquisition, compte-tenu de la nécessité d'avoir deux coupes perpendiculaires positives pour retenir la présence d'une lésion, et donc des coupes extrêmement fines et en 3D.



*Figure 29 – Images issues de l'étude de Eiden et Al., 2019 [33].*

*Femme de 51 ans avec neuroborréliose, avec infarctus cérébral dans le territoire de l'ACM droite.*

*Image A : séquence ToF : sténoses de l'ACM droite et de l'ACI intra pétreuse et l'ACM gauche.*

*Images B et D : séquence « sang noir » en coupe coronale et axiale, 3D : prise de contraste fine et concentrique de la paroi de l'ACI droite (flèches blanches).*

*Images C et E : séquences « sang noir » 2D : Prise de contraste concentrique de l'ACM gauche au niveau de la bifurcation M1 M2 (tête de flèche).*

Cet examen a une sensibilité d'environ 67% et une spécificité de 46% [33]. Les faux positifs les plus fréquents sont les plaques d'athérome, les dissections intracrâniennes et la visualisation de vasa vasorum [34–37]. Sur les séquences d'IRM haute résolution 3T, la résolution spatiale de l'anatomie pariétale des vaisseaux est telle qu'elle pourrait permettre de différencier les anomalies pariétales liées à l'athérosclérose (anomalie excentrée) des anomalies inflammatoires (anomalie concentrique).

A noter qu'il est également possible de visualiser un rehaussement pariétal chez des patients asymptomatiques (33% artère vertébrale, 14% ACI intra-durale, jusqu'à 96% ACI extra-durale et seulement 3.5% sur le TB et ACM) [38, 39]. Certaines études montrent que 70% des cas de prises de contraste sur une artère vertébrale ou l'ACI sont plutôt en lien avec des plaques d'athérome [40]. Dans l'étude de Eiden et Al. [33], une analyse en sous-groupes, excluant les atteintes des artères carotides internes et des artères vertébrales, met en évidence une majoration de la différence statistique pour le diagnostic de vascularite cérébrale au niveau des autres troncs artériels.

Dans l'étude de Küker et son équipe [41], 25 patients sur 27 avaient un épaissement de la paroi d'un vaisseau (92.5%), dont 23 patients avec un rehaussement de la paroi vasculaire en séquence sang noir (85%). Mais il faut toutefois souligner que l'étude n'observait que des patients avec une atteinte de gros vaisseaux proximaux cérébraux. Il est également important de noter que 92.5% des patients avaient concomitamment une ou plusieurs sténoses intracrâniennes en la séquence ARM-ToF, et 83% à l'angiographie.

En conclusion, bien qu'imparfaite, cette technique apporte incontestablement des arguments supplémentaires pouvant orienter le clinicien dans le diagnostic de vascularite cérébrale ou vers un diagnostic différentiel, mais reste toutefois d'un apport pauvre dans les

atteintes distales et des petits vaisseaux. Son intérêt est également discutable dans les situations où il n'existe pas de sténose en ARM en regard de la prise de contraste, situation où la sensibilité et la spécificité de l'examen sont moins favorables.

#### *4. Autres examens d'imagerie anatomique et fonctionnelle*

##### ❖ L'IRM médullaire

Dans la littérature, les anomalies médullaires sont rares (4 à 5%) et sont généralement associées à des lésions encéphaliques [16]. Elles plus souvent observées au niveau de la moelle thoracique [11].

Dans notre cohorte, seulement 2 patients présentaient une IRM médullaire anormale : une lésion de myélite postéro-para-médiane gauche de niveau C3, chez une patiente avec une PACNS et un hypersignal en séquence T2 STIR en regard de T5 pour un patient avec une SACNS sur une sarcoïdose.

##### ❖ EMG

Par définition, cet examen doit être normal dans les vascularites primitives, qui touchent exclusivement le système nerveux central. Il peut cependant être utile pour des vascularites secondaires et orienter le diagnostic étiologique vers des pathologies pouvant atteindre à la fois le système nerveux central et périphérique.

Dans notre cohorte, cet examen a, par exemple, permis la mise en évidence d'une mononeuropathie multiple sur un syndrome de Churg et Strauss, ou encore une polyneuropathie axonale sensitive chez un patient avec vascularite secondaire à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

#### ❖ EEG

Les manifestations épileptiques sont plutôt rares dans les vascularites cérébrales, mais non exceptionnelles. Cependant, nous avons vu précédemment que certains patients pouvaient présenter des troubles de la vigilance, des malaises ou encore un syndrome confusionnel, pour lesquels l'EEG a toute son importance afin de ne pas méconnaître un état de mal non convulsivant, par exemple.

#### ❖ PEV, PEA et PES

Comme l'ENMG, ces examens peuvent participer au diagnostic étiologique de vascularites secondaires, ou encore à l'objectivation d'une lésion neurologique non visualisable sur l'IRM cérébrale (par exemple une NORB avec IRM normale mais anomalies des PEV).

#### ❖ PET scanner cérébral au FDG

4 patients ont bénéficié de cet examen, dont 2 avaient une anomalie au niveau du métabolisme cérébral. Cependant, cet examen avait un apport limité puisqu'il était principalement constaté des zones **d'hypoperfusions cérébrales** correspondants à des zones infarctées. Il peut éventuellement se discuter dans le cas de lésions pseudo-tumorales afin de ne pas méconnaître une authentique tumeur avec un hypermétabolisme.

#### ❖ ETT/ETO

26 patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque transthoracique et/ou transoesophagienne, dans le cadre du bilan étiologique de lésions ischémiques. Il permet la recherche de **diagnostics différentiels** lors du bilan cardio-vasculaire, mais ne participe pas directement au diagnostic de la vascularite.

❖ Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Dans le cadre du bilan étiologique, 27 patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Cet examen était réalisé à la recherche d'arguments pour une pathologie systémique pourvoyeuse de vascularite avec, par exemple, une atteinte médiastino-pulmonaire ou ganglionnaire, mais également dans la recherche de lésion néoplasique dans le cadre du bilan d'AVC ischémique du sujet jeune, à titre de diagnostic différentiel.

Dans notre cohorte, le scanner a permis de montrer des anomalies pulmonaires et médiastinales (*Cf. B.II.4.Scanner thoraco-abdomino-pelvien*), ayant permis de renforcer la suspicion diagnostique de sarcoïdose et autres granulomatoses.

Bien que cela n'ait pas été constaté dans notre cohorte, cet examen pourrait aussi éventuellement retrouver des atteintes artéritiques extra-cérébrales dans des cas de vascularites systémiques.

❖ PET Scanner corps entier au FDG

L'intérêt de cet examen dans le cadre du bilan de vascularites cérébrales est multiple. On peut y rechercher des signes **d'atteinte vasculitique extra-cérébrale avec un hypermétabolisme des parois de gros et moyens vaisseaux**, ou encore des signes d'hypermétabolisme ganglionnaire pouvant orienter vers une **granulomatose**. Pour les **diagnostics différentiels**, cet examen permet également de rechercher des lésions néoplasiques.

Il peut également être réitéré après traitement afin d'observer une éventuelle régression des zones d'hypermétabolisme (comme dans le cas d'un des patients de notre cohorte, avec une SACNS liée à une sarcoïdose, dont les hypermétabolismes ganglionnaires ont régressé à 1 an de traitement).

## 5. Examens biologiques

### a. Sérum

Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique sanguin ou céphalo-rachidien pouvant poser le diagnostic positif de vascularite cérébrale. On constate cependant certaines anomalies récurrentes, bien que peu spécifiques.

Dans la cohorte COVAC [16], étudiant exclusivement des vascularites primitives du SNC, il est décrit 12 patients avec présence **d'anticorps anti-nucléaires (AAN)** à taux modéré (10 patients avec un taux de 1/80, 1 patient avec 1/160 et avec 1/320), dont aucun n'avait d'anti ENA ou ADN natif. 2 patients avaient un taux modéré d'**ANCA** avec marquage périnucléaire, mais négatifs au contrôle à 3 mois. Ce type d'anomalie au bilan immunologique a également été décrit dans la cohorte de Salvarani et Al [13]. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre cohorte (*58.3% patients avaient des anticorps anti-nucléaires  $\geq$  1/160*).

Il ne faut toutefois pas omettre qu'environ 25% de la population générale possède des anticorps antinucléaires, dont une certaine proportion de sujets sains, avec un taux qui ne serait significatif que pour 2.5% de la population. Ces anticorps peuvent aussi être retrouvés dans d'autres pathologies que les connectivites, comme certains cancers (sein, prostate, leucémie, lymphome de Hodgkin), des maladies infectieuses (tuberculose, hépatite virale, syphilis), la cirrhose ou encore d'autres pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou la maladie d'Addison, par exemple [42, 43]. Cela encourage donc le clinicien à toujours interpréter la présence d'anticorps anti-nucléaires avec prudence en l'incluant dans le contexte clinique.

Par ailleurs, une de nos patientes présentait des **anticorps de type anti-centromères**, faisant suspecter la possibilité d'une connectivite de type CREST syndrome [44]. Malheureusement,

son état s'est rapidement dégradé, et la patiente est décédée qu'il ait été possible de réaliser d'autres examens pour préciser son diagnostic étiologique.

Nous avons relevé des **anticorps anti-cochlée P30** chez un patient avec vascularite primitive qui ne présentait pas de symptôme auditif. Après recherche dans la littérature, il ne semble pas exister de lien entre ces anticorps et les vascularites cérébrales. De manière générale, la positivité de ces anticorps, y compris pour des patients présentant une hypoacousie, reste d'interprétation difficile en pratique clinique [45].

Deux patients présentaient des **anticorps anti-prothrombinases** (également appelé anticoagulant circulant de type lupique) : un patient avec épithéliopathie en plaque et un patient avec vascularite primitive. Il est actuellement bien établi que, lorsque ces anticorps s'intègrent dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides, le risque thrombotique est augmenté. Les critères diagnostics de Sydney [46] définissent le syndrome des anti-phospholipides par la présence et la persistance d'anticorps anti phospholipides (définie par deux tests positifs à 12 semaines d'intervalle, parmi l'anticoagulant circulant lupique, les anticorps anti cardiolipine ou anti- $\alpha\beta 2\text{GP1}$ ) associées à des manifestations cliniques telles que des atteintes thrombotiques microvasculaires (veineuses et/ou artérielles), et/ou des complications obstétriques. Pour la patiente avec vascularite primitive, le contrôle d'anti-phospholipides s'est avéré négatif. Nous n'avons malheureusement pas de résultat de contrôle pour le patient avec épithéliopathie en plaque. Il semble donc peu probable que la présence de ces anticorps, de manière isolée, ait un lien direct avec le développement d'une vascularite cérébrale.

Nous avons retrouvé des **anticorps anti-gangliosides** chez deux patients, des IgM de type GM2 (patient avec syndrome de Susac), et de type GM3 et GM4 (vascularite post-infectieuse). Il n'existe pas de description de cas dans la littérature pouvant évoquer un lien

entre ces anticorps et les vascularites du SNC. De plus, ces anticorps sont plutôt connus pour entraîner des pathologies des nerfs périphériques, plutôt que des atteintes centrales [47].

Une patiente présentant un antécédent de lupus avec atteintes articulaires et cutanéo-muqueuses préexistant avait des **anticorps anti-MPO (pANCA)** faiblement positifs. Le diagnostic étiologique retenu restait toutefois une vascularite secondaire à son lupus, bien que les pANCA soient classiquement décrits dans la polyangéite microscopique (75 %) [25], le syndrome de Churg-Strauss (50 à 60 % des cas) [26], et plus rarement la périartérite noueuse classique (moins de 10 % des cas) [48]. Cependant, la patiente ne présentait pas d'autre élément évocateur d'une de ces vascularites systémiques (pas d'atteinte sinusienne, de nécrose cutanée ni de pneumopathie). Le tableau suivant (*figure 30*) [49] rapporte la sensibilité et la spécificité des ANCA, en fonction des techniques d'analyse utilisée. Bien que la sensibilité des MPO soit médiocre (24-64%), leur spécificité est, a contrario, plutôt élevée (91-98%) et pourrait faire rediscuter le diagnostic de cette patiente. Il faut toutefois préciser que le taux d'anticorps de la patiente était plutôt modéré (12 U/mL pour une norme de laboratoire < 5 U/mL), aussi il n'est pas exclu la possibilité d'une réaction croisée, et le dosage devrait être recontrôlé.

	Immunofluorescence				ELISA				Immunofluorescence et ELISA			
	Sensibilité %		Spécificité %		Sensibilité %		Spécificité %		Sensibilité %		Spécificité %	
	c-ANCA	p-ANCA	c-ANCA	p-ANCA	PR3	MPO	PR3	MPO	c-ANCA + PR3	p-ANCA + MPO	c-ANCA + PR3	p-ANCA + MPO
WG	64	21			66	24			57	16		
MPA	23	58	95*	98**	81*	96**	26	58	15	49	99*	100**
GNP	36	45			54	64	87*	98**	91*	98**		
CS	33	33			28	50			22	33		

*Figure 30 – Valeur diagnostique des ANCA dans les vascularites systémiques idiopathiques.*

*Adapté d'après Hagen et Al, par rapport à des contrôles malades\*, par rapport à des contrôle sains\*\*.*

*WG : Granulomatose de Wegener, MPA : polyangéite Microscopique, GNP : Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune idiopathique, CS : angéite granulomateuse et allergique de Churg Strauss.*

Une patiente dont le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite avait préalablement été établi en raison de la présence concomitante d'une atteinte cutanée avec angiodermite nécrotique, d'une polypose naso-sinusienne, d'une maladie thromboembolique veineuse récidivante, et d'une atteinte respiratoire (insuffisance ventilatoire obstructive sévère sur les EFR), présentant de surcroît des **pANCA** lors du bilan.

Parmi nos trois patients avec vascularite secondaire à une sarcoïdose, aucun n'avait une élévation de **l'enzyme de conversion de l'angiotensine** malgré la présence simultanée d'une atteinte médiastino--pulmonaire.

En théorie, le bilan sanguin « standard » et notamment la VS et la CRP, devrait être normal dans les cas de PACNS. Dans le cas inverse, il faut avant tout rechercher un diagnostic différentiel ou une pathologie systémique à l'origine d'une vascularite secondaire [11]. Toutefois, dans la cohorte française COVAC, exclusivement composée de cas de PACNS, il a été relevé des taux de CRP très variable allant de 1 à 95 mg/l. Cependant, il est très difficile d'imputer ces anomalies à la vascularite, en raison de multiples facteurs confondants possibles, et en l'absence d'étude en sous-groupes ou multivariées [16].

#### *b. LCR*

Les anomalies dans le LCR, toutes confondues, sont retrouvées chez 67 à 93% des patients avec une vascularite primitive [11, 13, 16]. Le profil habituel consiste en une pléiocytose, prédominant sur les lymphocytes et une hyperprotéinorachie avec glycorachie normale [18].

Nous avons récupéré des données d'analyse du LCR pour 34 des 36 patients de notre cohorte, avec des résultats globalement concordants avec ceux de la littérature.

51.6% des patients de la Mayo Clinic avaient > 5 **leucocytes**/mm<sup>3</sup> dans le LCR [13] (*pour 18 (53%) avec plus de 10 leucocytes/mm<sup>3</sup> dans notre cohorte*).

Pour les patients dont la formule a été détaillée, nous notons une formule panachée pour 4 patients et une formule lymphocytaire pour 13 patients. La présence de méningite lymphocytaire ou panachée ne permettait pas d'orienter le diagnostic étiologique puisqu'elle pouvait être constatée, par exemple, dans des cas de vascularites secondaires à une neuroborréliose ou une connectivite, mais également dans des cas de vascularites primitives.

79.3% de patients de la Mayo Clinique avaient une **protéïnorachie** > 0.45 g/L et 52.1% une protéïnorachie > 0.7 g/L [13] (*pour 21 patients (62%) avec une hyperprotéïnorachie > 0.45 g/L et 8 patients (24%) ≥ 1 g/L dans notre cohorte*). De plus, il semblerait que l'hyperprotéïnorachie soit plus fréquente lors d'atteinte de petites artère distales [11].

La présence de **bandes oligoclonales dans le LCR** a été relevée chez 13 patients (36.1%) dans notre cohorte, dont 10 cas de PACNS et 4 SACNS (2 neuro-borrélioses, une sarcoïdose et une vascularite post-infectieuse). Cet examen ne semble pas non plus très pertinent dans le diagnostic positif et étiologique des vascularites cérébrales.

L'étude des **biomarqueurs Tau, phospho-Tau, aβ40 et aβ42** chez un de nos patient a seulement pu informer d'un processus entraînant une lyse cellulaire aigue, à savoir la présence d'un infarctus cérébral récent.

Bien que ces anomalies observées dans l'analyse du LCR soient fréquentes, elles n'ont aucune caractéristique spécifique pouvant aider au diagnostic à elles seules. Elles peuvent toutefois être un argument favorable lorsque d'autre critères diagnostics sont présents.

### *c. Biopsie des glandes salivaires*

La biopsie des glandes salivaires accessoires peut permettre d'orienter le diagnostic étiologique, notamment en faveur d'un **syndrome de Gougerot-Sjögren** [50, 51] (degré d'inflammation 3 ou 4 selon la gradation de Chisholm et Mason), ou encore en mettant en évidence des **granulomes** [52].

### *d. Biopsie cérébrale*

Dans notre cohorte, seulement 9 patients (25%) ont bénéficié d'une biopsie cérébrale, contre 30 à 57% dans la littérature [13, 15, 16, 53, 54]. Pour nos patients, la biopsie cérébrale était généralement réalisée dans des situations où le tableau clinique était bruyant, et dans lesquelles le diagnostic était incertain (notamment avec un diagnostic différentiel de pathologie néoplasique). Sur ces 9 patients, 6 avaient un aspect anatomopathologique compatible avec le diagnostic de vascularite.

Dans la cohorte de Schuester et Al. [15], les patients avec une biopsie cérébrale positive avaient plus fréquemment des **prises de contraste parenchymateuses et méningées**. À l'inverse, il était moins observé d'infarctus cérébraux et d'anomalies des gros vaisseaux en angiographie.

La biopsie cérébrale reste ce jour le Gold Standard du diagnostic positif des vascularites cérébrales, bien qu'il ne s'agisse pas d'une technique infaillible, puisqu'il est rapporté une **sensibilité de seulement 53 à 63%** [11]. En effet, après contrôle autopsique, il a été constaté jusqu'à **25% de faux négatifs** par rapport à la biopsie cérébrale in vivo [55]. Cela est dû au fait que l'analyse anatomopathologique peut parfois uniquement montrer un aspect inflammatoire aspécifique (jusqu'à 38% de patients), en raison, par exemple, d'un trop long

délai de réalisation de la biopsie, ou encore d'une biopsie réalisée en zone non lésionnelle ou réalisée après le début du traitement. De plus, s'agissant d'une pathologie avec des anomalies fréquemment segmentaires et focales, la biopsie cérébrale, si négative, ne permet pas d'exclure définitivement le diagnostic de vascularite si l'on considère le risque de biopsie en zone saine. Il a été montré que la sensibilité de cette technique pourrait être augmentée par le ciblage de la zone à biopsier via l'imagerie ou encore en faisant une excrèse contenant des leptoméninges, de la dure-mère, du cortex ainsi que de la substance blanche [11, 16, 18].

Dans la cohorte de Torres et Al. [53], contenant 79 cas suspectés de PACNS, l'analyse anatomopathologique avait trouvé des signes de vascularite pour 11% des patients, une inflammation aspécifique pour 18% et un diagnostic différentiel (angiopathie amyloïde, lymphome, démyélinisation, maladie d'Alzheimer, Tauopathie, PRESS, maladie des petits vaisseaux et LEMP) pour un tiers d'entre eux. Le reste des biopsies étaient négatives. Dans la cohorte de la Mayo Clinic [13, 21], presque la moitié des patients a bénéficié d'une biopsie cérébrale, dont 72% étaient positives. Dans la cohorte COVAC [16], 60% des patients ont bénéficié d'une biopsie, dont 61% étaient anormales.

Le risque de **complications** est relativement faible lorsque le geste est réalisé par des neurochirurgiens expérimentés, avec un risque de séquelle neurologique estimé à 1% [11]. Dans COVAC [16], il est rapporté 13% de complications au décours de la biopsie : 1 patient avec de la fièvre et un syndrome inflammatoire biologique régressif, 1 patient avec un déficit neurologique régressif en quelques jours et deux patients ayant développé un abcès sur la zone de biopsie. Aucun n'a eu de dommage définitif.

Dans la cohorte de Torres et Al.[53], 16% des patients ont eu des complications de la biopsie cérébrale : 8% ont eu une hémorragie cérébrale, 3% des manifestations épileptiques et 4%

un déficit neurologique transitoire. 1 patient a eu un AVC ischémique constitué et 1 patient une fuite de LCR. Dans notre cohorte, une patiente ayant bénéficié de la biopsie cérébrale au cours d'une chirurgie d'évacuation d'un hématome intra-parenchymateux a présenté des complications per-opératoire à type de lésions ischémiques multiples. Nous n'avons pas relevé de complication per ou post-opératoire pour les autres patients.

## 6. *Etiologies*

La plupart des études portant sur les vascularites cérébrales s'intéressent exclusivement aux vascularites primitives. C'est pourquoi nous avons trouvé intéressant de réaliser une étude en sous-groupe, séparant les patients avec une vascularite primitive et ceux avec une vascularite secondaire.

### ❖ Pathologies systémiques

**Les vascularites associées aux ANCA** (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) font partie des vascularites systémiques touchant les petits vaisseaux [56]. Elles comportent la granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg et Strauss) et la polyangéite microscopique. Il s'agit de pathologies rares, dont le diagnostic s'effectue sur un ensemble d'éléments cliniques (généralement des symptômes pulmonaires, cérébraux, rénaux, cutanés et ORL), et paracliniques avec, notamment, un aspect de vascularite nécrosante des petits vaisseaux sur l'anatomopathologie et la présence d'ANCA circulants sanguins. L'atteinte neurologique est rare mais grève le diagnostic de par ses complications particulièrement graves [57]. Les données de littérature décrivent 4 à 11% de vascularites cérébrales pour la granulomatose avec polyangéite et 1 à 8% dans les cas de granulomatose

éosinophilique avec polyangéite [11, 18]. Notre cohorte ne contient qu'un seul cas de vascularite systémique associée à des pANCA (*Cf. paragraphe C.II.5.Immunologie*).

D'autres pathologies systémiques sont aussi associées à des atteintes vasculitiques cérébrales, comme le **lupus systémique** et le **syndrome de Gougerot-Sjögren**, se compliquant respectivement dans 7 et 5% des cas d'une vascularite cérébrale [18]. Dans notre cohorte, nous avons rapporté une vascularite lupique et une vascularite secondaire à un syndrome de Gougerot-Sjögren. Par ailleurs, nous avons relevé une patiente avec une vascularite secondaire à une **polyarthrite rhumatoïde**, avec positivité du facteur rhumatoïde et des anti-CCP dans le sang. Cette atteinte est décrite dans la littérature, mais serait particulièrement rare [18].

Les **pathologies granulomateuses systémiques**, de type **sarcoïdoses** sont également pourvoyeuses de vascularites cérébrales [58–60].

Enfin, bien que décrites dans la littérature, nous n'avons pas inclus de cas de vascularite secondaire à une **dermatomyosite**, à une **maladie inflammatoire digestive**, à une **réaction de Greffon vs hôte** ni à une **malade de Behçet** [18].

#### ❖ Pathologies infectieuses

Nous savons également que certaines pathologies infectieuses peuvent léser les vaisseaux par différents processus physiopathologiques :

- Par action directe du pathogène qui va se lier et infecter l'endothélium
- Par mécanisme indirect, via le déclenchement de réactions inflammatoires ou toxiques qui vont causer des lésions vasculaires (infiltrations inflammatoires sténosantes, embolies septiques ou formation d'anévrismes mycotiques).

Bactéries : agents pourvoyeurs de méningites bactériennes (S pneumoniae, N meningitidis), M tuberculosis, Spirochètes (T pallidum, B burgdorferi, and Leptospirose), Mycoplasma pneumoniae, Bartonella, T whipplei, Rickettsia, Scrub typhus

Virus : Herpes (VZV, CMV, HSV 1/2; EBV), Rétrovirus (HIV, HTLV-1), Hépatites (HBV, HCV), Parvovirus B19, West Nile virus

Fongiques : Aspergillus, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, E rostratum, H capsulatum, Mucormycosis

Parasites : T solium, P falciparum, S mansoni, T gondii

*Figure 31 - Agents infectieux pourvoyeurs de vascularites systémiques et/ou cérébrales [18]*

La liste des pathogènes responsables de vascularites cérébrales est longue (*figure 31*), et contient des micro-organismes « ordinaires » (virus herpétiques ou candida, par exemple), et d'autres plus exceptionnels (virus West Nile ou Leptospirose, par exemple) [18, 61].

Nous ne développerons ici que les agents pathogènes ayant induits une vascularite cérébrale pour des patients de notre cohorte.

#### - **Virus Varicelle Zona (VZV)**

Les atteintes vasculitiques secondaires à une infection à VZV peuvent être plurifocales, notamment chez des patients immunodéprimés ou immunosupprimés, avec des lésions ischémiques cérébrales liées à une invasion virale d'artères de gros et petit calibre, ou unifocales, notamment au décours d'un épisode de zona ophtalmique.

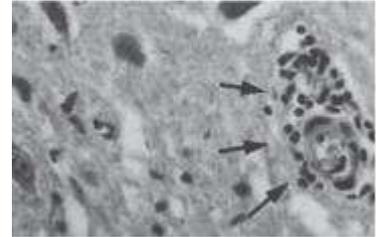
Le diagnostic étiologique repose sur l'anamnèse (histoire d'infection récente au VZV suivie des manifestations neurologiques) et sur la détection d'anticorps anti VZV dans le LCR, la PCR VZV étant souvent négative dans le LCR.

Une patiente de notre cohorte a présenté une vascularite secondaire à une réactivation virale de VZV, responsable d'une éruption zostérienne et d'une méningite lymphocytaire

associée à des bandes oligoclonales dans le LCR. Devant cette présentation clinique et paraclinique (prises de contraste pariétale artérielle sur l'IRM cérébrale), le diagnostic a été retenu malgré une PCR VZV négative dans le LCR et dans le sérum, d'autant que le tableau a favorablement évolué après traitement antiviral.

- **Infection à *Borrelia burgdorferi* ou neuro-borréliose.**

La neuro-borréliose est définie par l'atteinte du système nerveux central et/ou périphérique secondaire à une infection systémique au spirochète *Borrelia burgdorferi*. Le processus physiopathologique consiste en une infiltration périvasculaire de cellules mononuclées (*figure 32*), soit par un mécanisme direct lié à la réponse inflammatoire provoquée par le



*Figure 32 - Infiltration périvasculaire de cellules mononuclées au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière d'un patient avec VS-SNC à une neuroborréliose [48].*

spirochète, soit par un processus indirect médié par la réponse immunitaire [62]. Dans deux études allemandes, il a été décrit 3% de complications neurologiques au décours d'une infection au spirochète, et 0.3% de vascularite cérébrale [63, 64]. Les principales manifestations cliniques consistaient en des infarctus cérébraux, volontiers multiples et prédominant dans la circulation postérieure. Les symptômes neurologiques surviennent en moyenne 3 mois après la morsure de tique [65].

Il existe de manière quasi-systématique une réaction cellulaire dans le LCR, pouvant prédominer sur des lymphocytes ou des polynucléaires, associée à une hyperprotéinorachie importante. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiquement dirigée vers *Borrelia burgdorferi* évaluée via un index sang/LCR positif. L'évolution clinique est généralement favorable si un traitement antibiotique (Ceftriaxone par voie intraveineuse) est précocement introduit.

### - Vascularite post-infectieuse à pathogène inconnu

Pour notre patient, l'étiologie a été retenue après l'apparition de symptômes neurologiques (aphasie, déficit moteur, crises comitiales) au décours d'une pneumopathie infectieuse dont le germe n'a pas été identifié. L'IRM cérébrale mettait en évidence, de manière concomitante, des lésions ischémiques, hémorragiques et inflammatoires, avec présence de sténoses artérielles. Le diagnostic a été conforté après l'amélioration clinique spectaculaire après traitement de la pneumopathie, et l'absence de récurrence au décours.

Plusieurs cas de vascularites cérébrales au décours d'une infection pulmonaire ont été décrits dans la littérature, notamment des infections à Mycoplasme [66, 67].

### - Syndrome de Susac

Le syndrome de Susac est une endothéliopathie microvasculaire, définie par la triade clinique associant une encéphalopathie, des occlusions des artères de la rétine et une hypoacousie. L'aspect iconographique typique consiste en un aspect de « boule de neige », au niveau des fibres centrales du corps calleux [68] (figure 33). Ces anomalies sont volontiers de petite taille, multifocales et prennent régulièrement le contraste après injection de gadolinium. Dans l'article éponyme [69], il existe dans un tiers des cas une



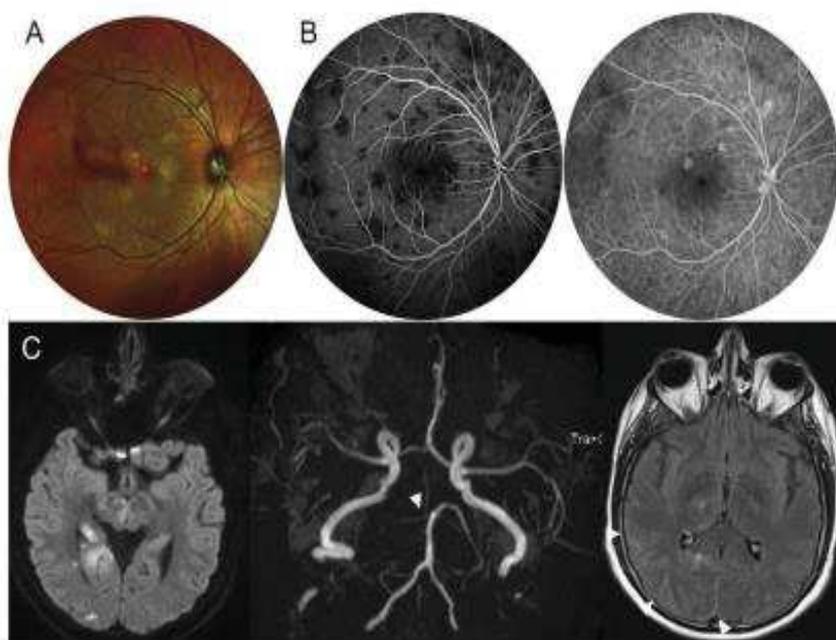
*Figure 33 - aspect typique de "boule de neige" au niveau des fibres centrales du corps calleux (flèche) chez un patient atteint d'un syndrome de Susac [52].*

prise de contraste leptoméningée, et jusqu'à 70% d'atteinte des noyaux gris profonds.

Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus mais pourraient impliquer une inflammation périvasculaire par des dépôts de complément, des agglomérats de collagène et un rétrécissement endothélial provoquant une ischémie tissulaire puis une nécrose [68].

### - Epithéliopathie en plaque

L'épithéliopathie en plaque est une rétinopathie rare, caractérisée par une gêne visuelle avec scotomes et photopsies, et la visualisation de multiples plaques de couleur crème au fond d'œil. L'angiographie à la fluorescéine réalise une hypofluorescence précoce et une hyperfluorescence tardive due à l'inflammation des chorio-capillaires [70]. Des complications neurologiques à type d'infarctus ou d'hémorragies intracrâniens ou de manifestations épileptiques ont été décrites dans la littérature, en lien avec une atteinte vasculitique cérébrale [71] (*figure 34*).



*Figure 34 - patient avec épithéliopathie en plaque compliquée d'une vascularite du SNC*

*Image A : fond d'œil révélant de multiples plaques couleur crème.*

*Images B/C : Angiographie à la fluorescéine montrant une hypofluorescence et une hyperfluorescence tardive.*

*Images C : IRM cérébrale séquence diffusion (gauche) : infarctus cérébral dans le territoire de l'ACP droite, séquence ToF (milieu) : occlusion de l'ACP droite, séquence FLAIR gadolinium (droite) : prise de contraste méningée niveau temporo-occipital bilatéral.*

Ce diagnostic a été posé chez un de nos patient ayant développé une vascularite cérébrale au décours de manifestations ophtalmologiques ayant conduit au diagnostic d'épithéliopathie en plaques, ayant déclaré un infarctus cérébral environ 1 an après le diagnostic.

## 7. Traitements et évolution

### a. Traitements

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essai clinique randomisé comparant les différents traitements des vascularites cérébrales. Le traitement est généralement extrapolé à partir des traitements utilisés pour les vascularites extra-cérébrales, ou est issu de cases reports ou d'études de cohortes, et peut varier selon les habitudes et l'expérience du clinicien [11, 15]. La prise en charge thérapeutique consiste dans un premier temps en un **traitement « d'induction »** dont l'objectif est d'agir rapidement sur l'inflammation vasculaire, par des molécules et des posologies parfois agressives, afin de limiter les complications neurologiques à la phase aiguë. Ce traitement est généralement suivi d'une **phase « d'entretien »** dont l'objectif est de moduler le système immunitaire de façon plus pérenne afin de limiter le risque de récurrence.

#### ❖ Traitement d'induction

Le traitement d'induction, doit être débuté le plus rapidement possible après le diagnostic, en raison de la gravité des complications neurologiques de la vascularite, à la fois sur le pronostic fonctionnel et le pronostic vital. Deux traitements sont classiquement utilisés, en monothérapie ou en association : les glucocorticoïdes (par voie intra-veineuse ou per os) et le Cyclophosphamide.

Dans notre cohorte, 67% des patients ont été traités par **glucocorticoïdes**, à la phase aiguë, par bolus intra-veineux (méthylprednisolone 1g/jour durant 3 à 5 jours), avec poursuite, pour certains, par voie orale (prednisone 0.75-1g/kg/jour) sur plusieurs mois. Dans la cohorte de la Mayo Clinic [13], 96% des patients ont bénéficié d'un traitement par

glucocorticoïdes dont 42% en bolus avant ou de manière concomitante à l'introduction de corticoïdes par voie orale. Dans COVAC, 98% des patients ont reçu des glucocorticoïdes, mais seulement 13% en monothérapie [16]. La durée moyenne de ce traitement était de 10 mois et 23 mois respectivement pour Mayo Clinic et COVAC.

Son efficacité est liée à son rôle d'inhibiteur des réactions inflammatoires et immunitaires. Ses propriétés antiinflammatoires sont liées à une diminution de la perméabilité vasculaire et une inhibition des cellules polynucléaires et monocytaires ainsi que de multiples agents pro-inflammatoires tels que les kinines, l'histamine et les prostaglandines. Son action immunomodulatrice s'explique par une diminution de l'activation et la prolifération lymphocytaire tout comme la libération de médiateurs et d'agents impliqués dans la mobilité des lymphocytes. L'efficacité et les effets indésirables des corticoïdes vont dépendre de la durée et de la dose journalière de traitement. Les bolus à haute dose sur quelques jours sont généralement très efficaces et n'entraînent pas les effets indésirables constatés lors de corticothérapie orale au long cours, qui peuvent s'observer y compris pour de faibles doses. La réitération de bolus est généralement mieux tolérée que la corticothérapie journalière au long cours [55].

A visée d'épargne cortisonique le **Cyclophosphamide** peut également être proposé, soit en monothérapie, soit en bithérapie avec des glucocorticoïdes. Il peut être délivré à une posologie de 2mg/kg/j sur une période de 3 à 6 mois [73], ou par voie intra-veineuse à une dose de 0.75 g/m<sup>2</sup>, 1 fois par mois durant 6 mois. Il s'agit d'un agent cytotoxique de la famille des agents alkylants, agissant par la création de liaisons covalentes au niveau des brins d'ADN et donc interférant avec la mitose et la réplication cellulaire. Son action entraîne une suppression non sélective des lymphocytes T et B et agit donc à la fois sur l'immunité

cellulaire et humorale. Ce traitement a montré un bénéfice à long terme sur le pronostic des vascularites systémiques nécrosantes associées aux ANCA [55, 74, 75]. Les principaux effets secondaires sont une majoration du risque infectieux et oncologique (notamment cancer de vessie) et d'infertilité [13].

*18 de nos patients (soit 50%) ont bénéficié d'un traitement par Cyclophosphamide en traitement d'induction, contre 75% pour la cohorte de Schuster et Al [15], 85% pour la cohorte française COVAC [16] et 45% pour la cohorte de la Mayo Clinic [13].*

Ces deux traitements peuvent aussi être associés en **bithérapie** en traitement d'induction [15], ce qui fut le cas de 12 de nos patients. Toutefois, une étude comparant l'évolution du Rankin entre un groupe « Corticoïdes seuls » versus « corticoïdes + cyclophosphamide » ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes avec une amélioration du score de Rankin pour 81% des patients en monothérapie ou en bithérapie [13].

#### ❖ Traitements d'entretien

Pour les traitements d'entretien, on considère classiquement l'azathioprine (1-2 mg/kg/jour), le méthotrexate (20-25 mg/semaine) ou encore le Mycophénolate Mofétil (1-2g/jour) en traitement de relais à la période de rémission [15, 76]. Il existe cependant peu de preuves cliniques d'efficacité de ces traitements. La durée totale de traitement d'entretien généralement conseillée, toute molécule confondue, est de 12 à 18 mois.

70% de nos patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien, contre respectivement 94%, 24% et 46% des patients des cohortes Schuster et Al., Mayo Clinic et COVAC, ce qui met en relief l'hétérogénéité des choix thérapeutiques.

**L'azathioprine (AZA)** est un agent anti-métabolique de la famille des analogues des purines. Il entraîne une immunosuppression non sélective, réduisant le nombre de lymphocytes B et T et par conséquent une diminution de la synthèse d'anticorps. L'étude de Jayne et Al. a montré une efficacité similaire sur le nombre de récurrences pour des vascularites à ANCA entre la poursuite du cyclophosphamide après la phase d'induction versus le relais par de l'azathioprine en traitement d'entretien, après 3 mois d'une bithérapie par Cyclophosphamide et Glucocorticoïdes [77]. Malheureusement il n'existe pas d'étude dans le cadre d'autres vascularites du système nerveux central [55].

**Le Méthotrexate** est un antimétabolite inhibiteur de l'acide folique. Il a été montré que ce traitement diminuait le risque de récurrence et permettait une épargne cortisonique dans les vascularites à cellules géantes et à ANCA [78–80]. Il n'a pas été utilisé dans notre étude.

**Le Mycophénolate Mofétil (MM)** est une prodrogue de l'acide mycophénolique qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, nécessaire à la synthèse d'ADN, réduisant en conséquence la prolifération des lymphocytes T et B. Dans l'étude IMPROVE étudiant des cas de vascularites associées aux ANCA, il semblerait que le MM ait une efficacité moindre que l'AZA, avec des effets indésirables similaires [55, 81].

**Les échanges plasmatiques** étaient initialement utilisés dans les vascularites systémiques dans l'hypothèse du caractère pathogène des ANCA, cytokines et autres anticorps. Ils sont actuellement utilisés en seconde ligne pour les périartérites noueuses résistantes aux traitements de 1<sup>e</sup> intention [55]. Peu étudiés pour les autres vascularites secondaires et pour les vascularites primitives du SNC, ils ne sont quasiment pas utilisés en pratique.

**Les Immunoglobulines Intraveineuses** ont été utilisées la première fois dans le cadre de la prévention des anévrismes coronaires et la réduction de l'inflammation systémique chez les enfants avec un syndrome de Kawasaki [82]. Il existe peu d'études sur l'efficacité de ce traitement dans les vascularites du SNC, et ce traitement est rarement proposé en première intention dans le traitement des vascularites cérébrales.

Dans notre cohorte, les patients ayant bénéficié d'IgIV ou d'échanges plasmatiques, l'ont reçu soit en raison d'un échappement thérapeutique avec multiples récurrences, soit dans une démarche de test thérapeutique lors d'un bilan diagnostique difficile.

Le **Rituximab (RTX)** est une IgG1k monoclonale chimérique dirigée spécifiquement contre l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes. Proposé comme traitement d'induction ou d'entretien, il est même considéré comme le traitement immunomodulateur de premier choix dans certaines études, notamment en raison de son efficacité dans le traitement des vascularites à ANCA. Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude contrôlée sur son efficacité dans les vascularites primitives, le RTX a montré son efficacité dans les vascularites à ANCA [83] et la granulomatose avec polyangéite [84]. Pour les autres vascularites cérébrales, il pourrait être privilégié chez les patients plus jeunes en raison des effets indésirables moindres que pour d'autres immunomodulateurs, avec plusieurs cas d'amélioration ou de stabilité clinique et paraclinique [15, 85, 86].

**Le Tocilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Il aurait montré son efficacité dans les vascularites des gros vaisseaux comme la maladie de Horton [55]. Son utilisation dans les PACNS et SACNS est peu décrite dans la littérature.

Parmi les **anti-TNF $\alpha$** , l'**Infliximab**, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF $\alpha$ , est un traitement nettement plus marginal, pouvant être proposé lors d'une résistance aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs précédemment cités. Certains auteurs suggèrent également l'utilisation de **l'étanercept**, un analogue du récepteur au TNF $\alpha$ , dans des formes sévères de vascularites cérébrales [15, 55, 87].

Enfin, que le patient ait un traitement d'entretien ou non, il est également possible de répéter des bolus de glucocorticoïdes lors de récurrences cliniques et/ou iconographiques [15].

#### ❖ Traitement antithrombotique

Il ne faut bien entendu pas oublier le **traitement antiplaquettaire**, notamment chez les patients ayant présenté des infarctus cérébraux ou ayant des anomalies vasculaires sur l'IRM ou l'angiographie. Selon les cohortes, 54 à 70% des patients ont reçu un traitement antiplaquettaire [15, 16] pour 63.9% *dans notre cohorte*. Dans la cohorte COVAC, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution clinique des patients (rémission, récurrence, décès) avec et sans traitement par aspirine [54].

Salvarani et Al. ont proposé un algorithme pouvant orienter le clinicien dans ses décisions concernant le traitement des patients avec une PACNS [13]. Il est proposé de séparer en groupes distincts les vascularites concernant les petits vaisseaux distaux de celles touchant les vaisseaux proximaux de plus gros calibre (*figure 35*).

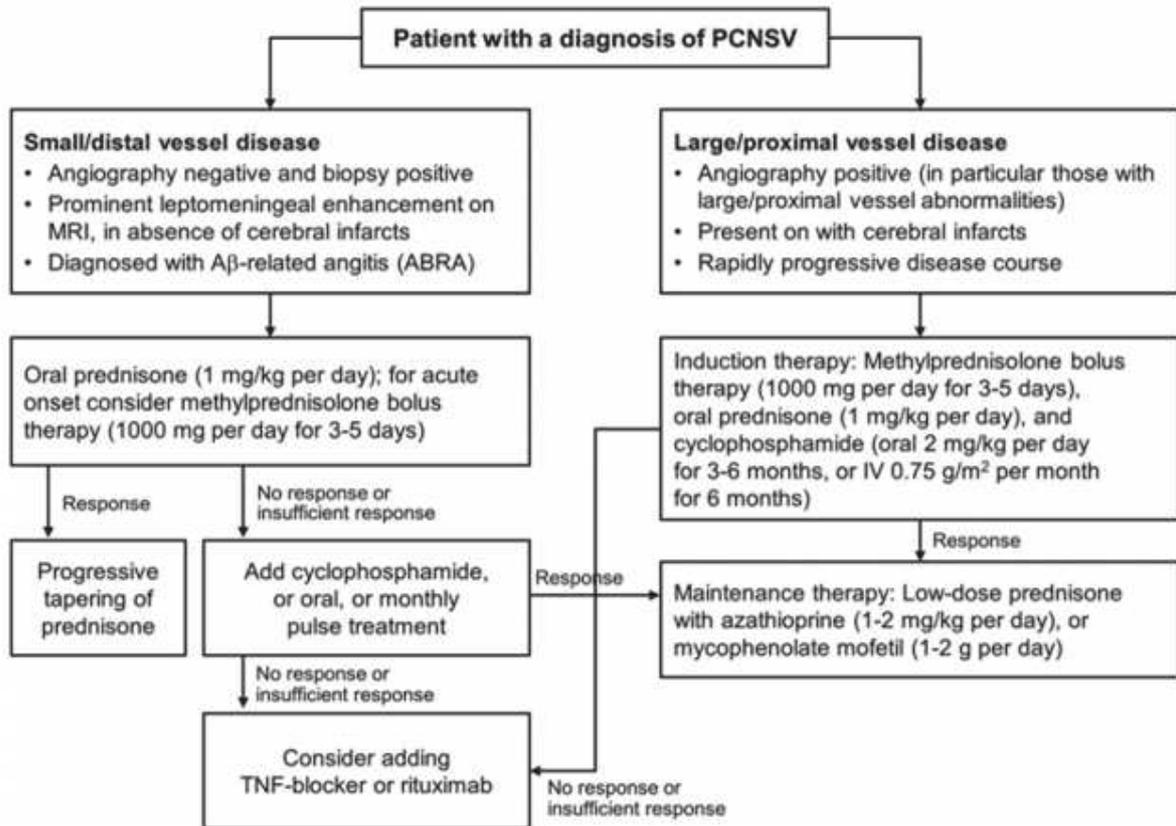


Figure 35 - suggestion d'algorithme pour le traitement des PACNS, par Salvarani et Al. [13].

Enfin, il ne faut pas omettre que certaines vascularites secondaires doivent à la fois bénéficier d'un traitement immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, mais également d'un éventuel traitement étiologique spécifique. Par exemple, une SACNS syphilitique devra être traitée par pénicilline intra-veineuse pendant 10-14 jours, suivie d'un monitoring du LCR, et une SACNS sur une neuroborréliose par Ceftriaxone pendant 21 jours.

### b. Evolution

#### ❖ Durée de suivi

La durée de suivi moyenne dans notre étude est de 4.6 années, soit 55.6 mois, pour une moyenne allant de 2 à 148 mois dans d'autres études [13, 15, 16].

## ❖ Rechutes

Les vascularites du SNC sont des maladies rares, mais avec un taux de mortalité non négligeable (12.9 à 16.8%) et une morbidité importante, responsable d'un handicap permanent chez environ 15% des patients [26, 88–90].

Le taux de rechute selon les études varie entre 27 et 60%, et ces récurrences peuvent être uniques ou multiples [13, 15, 16]. Dans COVAC l'intervalle entre le diagnostic et la première rechute était d'en moyenne 19 mois [16].

Afin d'évaluer le risque de rechute et de handicap, plusieurs études suggèrent de séparer les vascularites cérébrales en deux sous-groupes, de présentation et de pronostics différents (*figure 36*) : [11, 15, 16]

### - **Les vascularites des gros vaisseaux proximaux ou « à angiographie positive ».**

D'après Schuster et associés [15], les patients de ce groupe présentent fréquemment une atteinte bilatérale et sévère des vaisseaux de gros calibre, avec une aggravation rapidement progressive et des infarctus cérébraux volontiers récurrents et bilatéraux.

Dans cette situation, il est urgent de débiter un traitement agressif, même si, malheureusement, ces vascularites ont généralement une mauvaise réponse aux médicaments et une évolution parfois fatale.

Cette dichotomie est plus mesurée pour l'équipe française de COVAC [54], où il n'était pas constaté de différence significative de réponse au traitement ni de la mortalité entre les vascularites des gros vaisseaux et celles des petits vaisseaux.

- **Les vascularites des petits vaisseaux distaux ou « à biopsie positive ».**

Ici, l'atteinte prédomine au niveau des vaisseaux distaux et de petit calibre, ce qui explique la fréquente négativité de l'angiographie lors du diagnostic, et, a contrario, la positivité des biopsies cérébro-méningées. Sur l'IRM cérébrale, des prises de contraste leptoméningées sont habituellement observées. Dans les articles de Salvarani et Al. [13, 21], ces formes de vascularite ont généralement une bonne et rapide réponse aux traitements immunomodulateurs et une évolution plus favorable que les vascularites des gros vaisseaux. Selon l'évolution clinique et iconographique, il serait même possible de traiter ces patients uniquement par des glucocorticoïdes en monothérapie, notamment pour des présentations paucisymptomatiques. Il faut toutefois souligner que pour la cohorte COVAC [54], bien que les patients aient une bonne et rapide réponse aux traitements, il était constaté chez eux un nombre plus important de rechutes.

Au plan clinique, les patients de cette catégorie présenteraient davantage de crises d'épilepsie, de troubles cognitifs et de dyskinésies que ceux ayant des atteintes des gros vaisseaux [16].

Cependant, cette classification binaire n'est pas d'application absolue en clinique, et s'applique principalement pour les PACNS. Le pronostic des SACNS repose à la fois sur les complications neurologiques liées à l'inflammation vasculaire, mais également sur les atteintes d'organes extra-neurologiques comme le poumon et le rein, notamment.

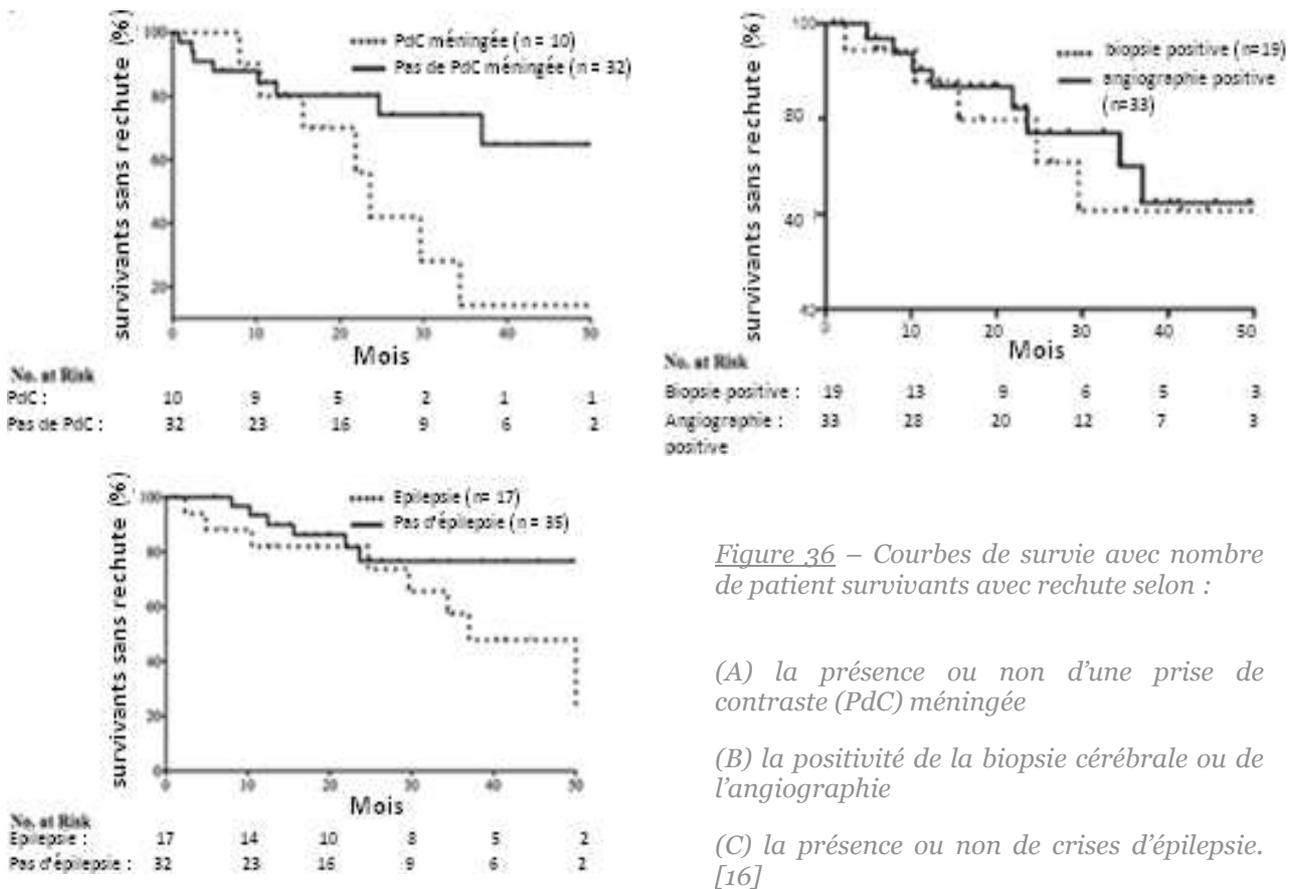


Figure 36 – Courbes de survie avec nombre de patient survivants avec rechute selon :

- (A) la présence ou non d'une prise de contraste (PdC) méningée
- (B) la positivité de la biopsie cérébrale ou de l'angiographie
- (C) la présence ou non de crises d'épilepsie. [16]

De plus, les analyses d'autres études sont discordantes avec les résultats précédemment cités, avec notamment l'absence d'influence de l'âge, de la présence de crises d'épilepsie, de prises de contraste parenchymateuse et de la catégorie de vaisseaux atteinte sur le risque de rechute [15, 91]. D'autres facteurs de risques de rechutes ont également été identifiés comme le sexe masculin et l'absence de traitement d'entretien.

## ❖ Handicap

Characteristics	OR	95% CI	P
Age (per 10-y difference)	1.44	1.11–1.86	0.005
Male vs. female	1.20	0.56–2.55	0.65
Main symptom at presentation			
Headache or constitutional symptom	1.00		
Focal manifestation vs. headache or constitutional symptom	2.57	0.90–7.35	0.079
Cognitive disorder vs. headache or constitutional symptom	3.31	0.86–12.8	0.082
Diagnosis by angiography only compared with biopsy	2.17	0.92–5.16	0.079
MRI findings			
Infarct vs no infarct	3.74	1.55–9.06	0.003
Gadolinium-enhanced lesions or meninges vs. normal or minimal changes	0.35	0.15–0.86	0.02
Large-vessel involvement vs. small vessel involvement	2.12	0.86–5.18	0.10
Increased CSF protein level (>70 mg/dL)	1.28	0.52–3.19	0.59
Cerebral amyloid angiopathy, presence vs. absence	0.24	0.06–0.94	0.040
Prednisone alone vs. cyclophosphamide and prednisone	0.59	0.27–1.29	0.18
Rapid (<1 mo) vs. slow onset (>1 mo)	0.95	0.43–2.09	0.90

Univariate logistic model was used for age-adjusted analysis. CI = confidence interval, CSF = cerebrospinal fluid, MRI = magnetic resonance imaging, OR = odds ratio.  
<sup>a</sup> For this measurement, n = 129.

Figure 37 – Facteur associés à un score de Rankin élevé (entre 4 et 6) lors du suivi.

En complément de la classification citée dans le précédent paragraphe, les facteurs de mauvais pronostic concernant le score de handicap **sont un âge avancé, la présence d'infarctus cérébraux à l'IRM cérébrale** (figure 37). A l'inverse, les patients avec prises de contraste méningées et/ou parenchymateuses et la présence de lésions d'angiopathie amyloïde ont un meilleur score de Rankin à distance [13]. Les patients recevant un **traitement d'entretien** (azathioprine, MMF, MTX), suggéré pour au moins 24 mois, auraient également une meilleure évolution fonctionnelle [54, 91].

Dans COVAC, parmi les 40 survivants,

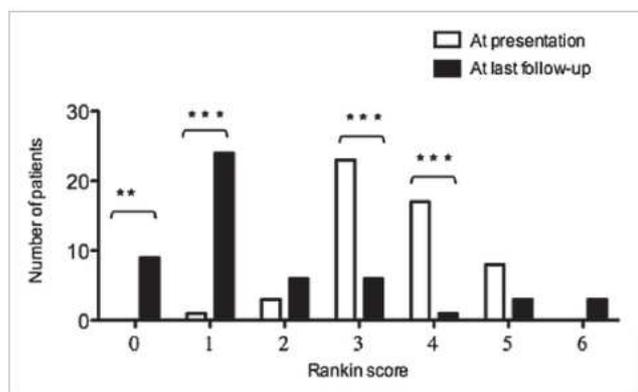


Figure 38 – Score de Rankin modifié pour 52 patients avec PACNS, au diagnostic et à la dernière visite de suivi (médiane de 35 mois, écart de 2 à 148 mois.)

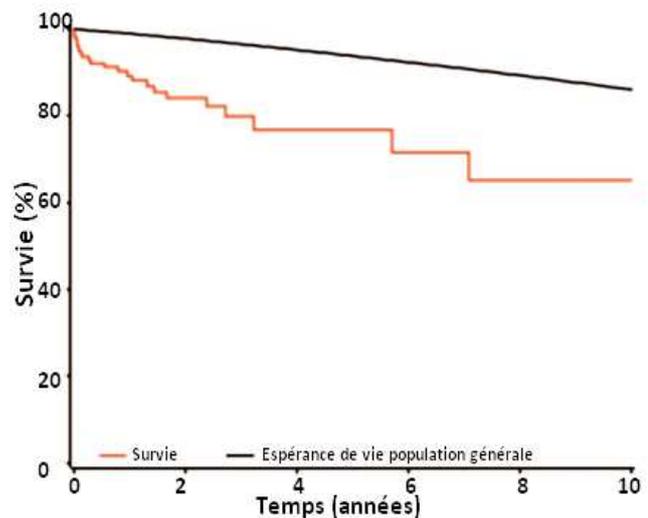
82% ont gardé un déficit neurologique persistant, avec toutefois une amélioration progressive du score de Rankin au fur et à mesure du suivi (figure 38).

#### ❖ Mortalité

Les décès sont relativement rares lorsque les traitements sont rapidement mis en place et que l'état général préexistant du patient est peu ou moyennement altéré. Selon les études, il est rapporté 6 à 15 % de décès [15, 16].

Par ailleurs, Salvarani a mis en évidence une diminution significative de la courbe de survie des patients avec vascularite primitive en comparaison avec la population générale (figure 39) [13].

Les facteurs de mauvais pronostic pour la mortalité sont **un âge plus avancé, l'atteinte de gros ou moyens vaisseaux (diagnostic sur angiographie) et la présence d'infarctus cérébral** [13]. Corrélativement au risque de rechute, il est décrit une moindre mortalité pour les patients avec **atteinte des petits vaisseaux distaux, avec prise de contraste leptoméningée et avec biopsie positive** [11, 92, 93].



*Figure 39 – courbe de survie ajustée sur l'âge et le sexe pour des patients avec PACNS versus l'espérance de vie de la population générale blanche des USA. On note une réduction significative de l'espérance de vie dans le groupe des vascularites ( $p < 0.001$ ) [13].*

#### ❖ Rémission

Le taux de rémission est défini par l'absence de récurrence clinique et paraclinique, avec ou sans traitement d'entretien. Après traitement de 1<sup>e</sup> ligne, ce taux atteint 68% à 6 mois dans l'étude de Schuster [15] contre 95% à 3 mois et 66% à plus d'un an dans COVAC [54].

Dans la cohorte de Schuster, les imageries de contrôle réalisées à la fin du traitement d'induction par CYC (médiane 5 mois, intervalle de 2 à 25 mois) ont montré une régression des lésions chez 63.4% patients dont 3 patients ayant une régression des lésions artérielles à l'angiographie de contrôle [15].

#### ❖ Les formes pseudo-tumorales

Dans l'étude de De Boysson sur les patients avec une manifestation de vascularite sous une forme pseudo-tumorale, il a été constaté un taux de récurrence chez 50% des patients et 32% dans la cohorte de Molloy et al [23]. L'IRM de contrôle réalisée 4-8 mois après initiation du Cyclophosphamide montrait une persistance de lésions pour l'ensemble des patients mais avec une réduction de la charge lésionnelle chez 8 patients sur 10 et une stabilité pour les 2 autres. Il est également noté une disparition des prises de contraste chez l'ensemble des patients [24].

Ces formes de vascularite sont habituellement **plus sévères et ont un pronostic fonctionnel et vital plus sombre** que les formes classiques, encourageant donc à débiter rapidement un traitement immunosuppresseur agressif [13]. Molloy et Al. ont noté jusqu'à 16% de décès dans les formes pseudo tumorales, ce qui est au-dessus de la moyenne globale (Cf. paragraphe « mortalité ») [23].

## E. Points forts et points faibles de l'étude

Notre cohorte présente l'avantage d'étudier de manière concomitante et comparative des patients avec une vascularite primitive ou secondaire à une pathologie systémique. Grâce à ce recueil élargi, nous avons pu réaliser des analyses en sous-groupes et identifier des similitudes ou des divergences entre ces deux groupes.

De plus, grâce à un recueil informatique complet des hospitalisations, consultations et résultats d'examens des patients, nous avons été capables de décrire les présentations cliniques et paracliniques de manière détaillée, sur une période de vingt ans.

Le principal point faible de notre étude est le nombre de perdus de vue (38.5 %), avec des patients ayant souvent été secondairement suivis dans un autre centre hospitalier ou en ambulatoire, ou encore dont les rapports d'hospitalisation n'ont pas été informatisés. Cependant, avec une durée de suivi moyen d'un peu plus de 4 ans et un suivi maximal de 15 ans, nous avons été capables, pour certains patients, de décrire, avec un recul important, le profil évolutif de la pathologie et du handicap ainsi que les réponses au traitement et les éventuelles rechutes. L'élément pouvant également faire nuancer nos résultats est la période d'inclusion, allant jusqu'à un recul de vingt ans, ce qui a pu induire un biais en raison de l'indisponibilité de certaines techniques d'examens pour des dossiers plus anciens. Par exemple, l'IRM cérébrale en séquence « sang noir » n'est utilisée en routine que de manière récente, ce qui peut expliquer que seulement 16 patients sur les 36 de notre cohorte ont pu en bénéficier. De plus, notre cohorte reste de taille modeste, malgré le caractère rare de cette pathologie. Compte-tenu qu'une majorité de nos patients n'a pas bénéficié d'un

diagnostic de certitude par étude anatomopathologique, il faut aussi tenir compte de possibles erreurs diagnostiques et donc d'un biais d'inclusion.

## F. Conclusion

Ce travail de thèse a permis la mise en évidence de tendances épidémiologiques au sein d'une cohorte de 36 patients Strasbourgeois ayant présenté une vascularite du système nerveux central, notamment un sex-ratio avoisinant 1 et un âge au premier symptôme variable très variable, suggérant qu'il s'agisse d'une pathologie pouvant se manifester à tout âge.

Au plan clinique, nous avons constaté que les symptômes les plus fréquents sont les céphalées, un déficit neurologique focal (particulièrement moteur), des troubles cognitifs ou encore des manifestations épileptiques. Les atteintes extra-neurologiques le plus souvent observées étaient ophtalmologiques et ORL. Ces symptômes étaient, de manière surprenante, aussi bien décrits pour des vascularites primitifs que pour des vascularites secondaires.

Au niveau paraclinique, il était principalement mis en évidence des lésions ischémiques cérébrales, volontiers multiples et bilatérales et/ou des lésions inflammatoires de la substance blanche. Nous avons par ailleurs recueilli peu d'évènements hémorragiques. Les séquences en sang noir (*Vessel Wall Contrast Enhancement*) n'ont été réalisées que pour une minorité de nos patients mais sont d'une aide précieuse lorsqu'elles s'avèrent positives, notamment dans des cas d'atteinte vasculitiques d'artère de moyen calibre et proximales, et

avec présence d'une sténose artérielle en regard. Il n'existe à ce jour pas de biomarqueur sanguin ou céphalorachidien spécifique aux vascularites cérébrales, mais il est fréquemment retrouvé une discrète méningite lymphocytaire ou panachée avec hyperprotéinorachie, ainsi que des stigmates dysimmunitaires sanguins (notamment anticorps anti-nucléaires). A noter que neuf de nos patients ont bénéficié d'une biopsie cérébrale, dont seulement six étaient positives.

Au plan thérapeutique, un des traitements le plus souvent reçu est le Cyclophosphamide, dont l'efficacité a été soulignée dans notre recueil bien que, malgré son relais par un autre immunomodulateur, nous avons parfois observé des récurrences en cours de traitement ou lors de son arrêt. Le traitement par glucocorticoïdes, en bolus intra-veineux ou au long cours par voie orale montre également un bénéfice, notamment lors d'épisodes plus aigus ou de récurrences cliniques.

En résumé, les vascularites cérébrales sont des pathologies d'étiologie et de manifestations cliniques et paracliniques très variées et dont le gold standard diagnostique, la biopsie cérébrale, reste un examen invasif et de sensibilité et spécificité imparfaites. Toutefois, même s'il n'existe à ce jour aucun élément clinique ou paraclinique totalement spécifique aux vascularites, plusieurs éléments doivent apparaître comme des « drapeaux rouges » et attirer l'attention du clinicien, notamment un AVC ischémique ou hémorragique chez un sujet jeune, la présence de céphalées contemporaines du déficit neurologique, des récurrences neuro-vasculaires chez un patient avec une prévention secondaire adaptée, la coexistence de lésions ischémiques, hémorragiques et inflammatoires, la présence d'une hyperprotéinorachie et leucorachie concomitante à des lésions vasculaires et enfin, la présence de sténoses et de prises de contraste des parois artérielles.

Les perspectives d'avenir se trouvent dans le développement de techniques d'imagerie de pointe, notamment pour la visualisation des parois vasculaires avec, pourquoi pas, le développement de techniques d'imagerie fonctionnelle, la réalisation d'essais cliniques randomisés contrôlés dans le traitement des vascularites cérébrales et le développement d'un biomarqueur suffisamment spécifique pour permettre de se passer de la biopsie cérébrale.

VU  
Strasbourg le 4.3.2020  
Le président du Jury de Thèse  
Professeur TRANCHAMONT

VU et approuvé  
Strasbourg, le 10 MARS 2020  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg  
Professeur Jean SIBILIA



## Bibliographie

1. Mullin E, Aristotelidou V, Blackburn D, et al (2019) Cognitive deficits in vasculitis of the nervous system: a cross-sectional study. *Postgrad Med* 131:546–549. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1664256>
2. UNKNOWN FORMS OF ARTERITIS, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR RELATION TO SYPHILITIC ARTERITIS AND PERIARTERITIS NODOSA. - ProQuest. <https://search.proquest.com/openview/1114ce24377644d76c10928a603b83f9/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41361>. Accessed 23 May 2020
3. Newman W, Wolf A (1952) Non-infectious granulomatous angiitis involving the central nervous system. *Trans Am Neurol Assoc* 56:114–117
4. McCORMICK HM, Neuburger KT (1958) Giant-cell arteritis involving small meningeal and intracerebral vessels. *J Neuropathol Exp Neurol* 17:471–478. <https://doi.org/10.1097/00005072-195807000-00007>
5. Cravioto H, Feigin I (1959) Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 9:599–609. <https://doi.org/10.1212/wnl.9.9.599>
6. Lie JT (1992) Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 23:164–171. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90238-x](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90238-x)
7. Sandhu R, Alexander WS, Hornabrook RW, Stehbens WE (1979) Granulomatous angiitis of the CNS. *Arch Neurol* 36:433–435. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500430063009>
8. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS (1983) Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 74:97–105. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91125-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91125-7)
9. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC (1999) Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 53:858–860. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.4.858>

10. Moore PM (1989) Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 39:167–173. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.167>
11. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG (2012) Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet Lond Engl* 380:767–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60069-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60069-5)
12. Calabrese LH, Mallek JA (1988) Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 67:20–39. <https://doi.org/10.1097/00005792-198801000-00002>
13. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al (2015) An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)* 94:e738. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000738>
14. Younger DS (2019) The Blood-Brain Barrier: Implications for Vasculitis. *Neurol Clin* 37:235–248. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.009>
15. Schuster S, Ozga A-K, Stellmann J-P, et al (2019) Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol* 266:1481–1489. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09285-1>
16. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al (2014) Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 66:1315–1326. <https://doi.org/10.1002/art.38340>
17. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT (1997) Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 40:1189–1201. <https://doi.org/10.1002/art.1780400702>
18. Hajj-Ali RA, Calabrese LH (2014) Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun* 48–49:149–152. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.007>
19. Lopez JI, Holdridge A, Chalela J (2013) Headache and vasculitis. *Curr Pain Headache Rep* 17:320. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0320-9>

20. Primary angiitis of the central nervous system. In: Clin Exp Rheumatol. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=248>. Accessed 5 Jul 2020
21. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al (2007) Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62:442–451. <https://doi.org/10.1002/ana.21226>
22. Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG (2001) Reliability of Normal Findings on MR Imaging for Excluding the Diagnosis of Vasculitis of the Central Nervous System. *Am J Roentgenol* 177:455–459. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.2.1770455>
23. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH (2008) Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 67:1732–1735. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.096800>
24. de Boysson H, Boulouis G, Dequatre N, et al (2016) Tumor-Like Presentation of Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Stroke* 47:2401–2404. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013917>
25. Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, et al (2004) Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 14:1005–1012. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2239-y>
26. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al (2011) Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology* 50:349–358. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq303>
27. Chen SH, Sur S, Sedighim S, et al (2019) Utility of diagnostic cerebral angiography in the management of suspected central nervous system vasculitis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 64:98–100. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.03.058>
28. Botnar RM, Kim WY, Börnert P, et al (2001) 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. *Magn Reson Med* 46:848–854. <https://doi.org/10.1002/mrm.1268>

29. Kim WY, Stuber M, Börnert P, et al (2002) Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 106:296–299. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025629.85631.1e>
30. Mani V, Itskovich VV, Aguiar SH, et al (2005) Comparison of gated and non-gated fast multislice black-blood carotid imaging using rapid extended coverage and inflow/outflow saturation techniques. *J Magn Reson Imaging JMRI* 22:628–633. <https://doi.org/10.1002/jmri.20428>
31. Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, et al (2007) High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) at 3.0 Tesla in the short-term follow-up of patients with proven cervical artery dissection. *Invest Radiol* 42:460–466. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000262758.98098.d6>
32. Lin H-Y, Flask CA, Dale BM, Duerk JL (2007) Rapid dark-blood carotid vessel-wall imaging with random bipolar gradients in a radial SSFP acquisition. *J Magn Reson Imaging JMRI* 25:1299–1304. <https://doi.org/10.1002/jmri.20821>
33. Eiden S, Beck C, Venhoff N, et al (2019) High-resolution contrast-enhanced vessel wall imaging in patients with suspected cerebral vasculitis: Prospective comparison of whole-brain 3D T1 SPACE versus 2D T1 black blood MRI at 3 Tesla. *PloS One* 14:e0213514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213514>
34. Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A, et al (2015) Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke* 46:1567–1573. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009037>
35. Obusez EC, Hui F, Hajj-ali RA, et al (2014) High-Resolution MRI Vessel Wall Imaging: Spatial and Temporal Patterns of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Central Nervous System Vasculitis. *Am J Neuroradiol* 35:1527–1532. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3909>

36. Mossa-Basha M, Shibata DK, Hallam DK, et al (2017) Added Value of Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging for Differentiation of Nonocclusive Intracranial Vasculopathies. *Stroke* 48:3026–3033. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018227>
37. Zeiler SR, Qiao Y, Pardo CA, et al (2018) Vessel Wall MRI for Targeting Biopsies of Intracranial Vasculitis. *Am J Neuroradiol* 39:2034–2036. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5801>
38. Takano K, Hida K, Kuwabara Y, Yoshimitsu K (2017) Intracranial arterial wall enhancement using gadolinium-enhanced 3D black-blood T1-weighted imaging. *Eur J Radiol* 86:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.10.032>
39. Hartevelde AA, van der Kolk AG, van der Worp HB, et al (2017) High-resolution intracranial vessel wall MRI in an elderly asymptomatic population: comparison of 3T and 7T. *Eur Radiol* 27:1585–1595. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4483-3>
40. Aoki S, Shirouzu I, Sasaki Y, et al (1995) Enhancement of the intracranial arterial wall at MR imaging: relationship to cerebral atherosclerosis. *Radiology* 194:477–481. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.2.7824729>
41. Küker W, Gaertner S, Nagele T, et al (2008) Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 26:23–29. <https://doi.org/10.1159/000135649>
42. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M (2018) Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases – diagnostic and clinical implications. *Reumatologia* 56:243–248. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77976>
43. Li Q-Z, Karp DR, Quan J, et al (2011) Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther* 13:R38. <https://doi.org/10.1186/ar3271>
44. Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A (2020) Systemic Sclerosis (CREST syndrome). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)

45. Carlomagno A, Silveira G, Rebella M, et al (2018) The Clinician Faced With Anticochlear Antibodies: What to Do With Them? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 24:113–115. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000609>
46. Svenungsson E, Antovic A (2020) The antiphospholipid syndrome - often overlooked cause of vascular occlusions? *J Intern Med*. <https://doi.org/10.1111/joim.13022>
47. Delmont E (2018) Les nouveaux auto-anticorps dans les neuropathies dysimmunes. *Prat Neurol - FMC* 9:95–99. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2018.01.009>
48. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles au cours des vascularites systémiques - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143195>. Accessed 21 Mar 2020
49. Netgen Intérêt des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) en clinique. In: *Rev. Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2433/22955>. Accessed 21 Mar 2020
50. Scofield RH (2011) Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 13:482–488. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0207-5>
51. Li J-A, Meng H-M, Cui Z-T, et al (2018) Recurrent Cerebral Infarctions in Primary Sjögren Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol* 9:865. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00865>
52. Dmd ON Wegener's Granulomatosis and the Salivary Glands. 2
53. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, et al (2016) Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angiitis. *Stroke* 47:2127–2129. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013874>
54. de Boysson H, Arquizan C, Touzé E, et al (2018) Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. *Stroke* 49:1946–1952. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021878>

55. Younger DS (2019) Treatment of Vasculitis of the Nervous System. *Neurol Clin* 37:399–423. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.014>
56. Harland TA, Seinfeld J, Cava LF, et al (2019) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated central nervous system vasculitis with brain and spinal cord subarachnoid hemorrhage: A rare case report and review of the literature. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 62:253–255. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.12.001>
57. Ghinoi A, Zuccoli G, Pipitone N, Salvarani C (2010) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 28:759–766
58. Degardin A, Devos P, Vermersch P, de Seze J (2010) Cerebrovascular symptomatic involvement in sarcoidosis. *Acta Neurol Belg* 110:349–352
59. Borowicz-Klementowicz J, Klementowicz P, Cox A, Martin P (2018) A Rare Complication of Sarcoidosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 27:2977–2978. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.028>
60. Macêdo PJOM, da Silveira VC, Ramos LT, et al (2016) Isolated Central Nervous System Vasculitis as a Manifestation of Neurosarcoidosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 25:e89-92. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.036>
61. Younger DS, Coyle PK (2019) Central Nervous System Vasculitis due to Infection. *Neurol Clin* 37:441–463. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.002>
62. Meurers B, Kohlhepp W, Gold R, et al (1990) Histopathological findings in the central and peripheral nervous systems in neuroborreliosis: A report of three cases. *J Neurol* 237:113–116. <https://doi.org/10.1007/BF00314674>
63. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, et al (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 18:697–703. <https://doi.org/10.1007/s100960050381>

64. Back T, Grünig S, Winter Y, et al (2013) Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol* 260:1569–1575. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6831-4>
65. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, et al (2017) Cerebrovascular Manifestations of Lyme Neuroborreliosis-A Systematic Review of Published Cases. *Front Neurol* 8:146. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00146>
66. Rosales RS, Puleio R, Loria GR, et al (2017) Mycoplasmas: Brain invaders? *Res Vet Sci* 113:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.006>
67. Mélé N, Turc G (2018) Stroke Associated With Recent *Mycoplasma Pneumoniae* Infection: A Systematic Review of Clinical Features and Presumed Pathophysiological Mechanisms. *Front Neurol* 9:1109. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01109>
68. Marrodan M, Acosta JN, Alessandro L, et al (2018) Clinical and imaging features distinguishing Susac syndrome from primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol Sci* 395:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.09.029>
69. Susac JO (2004) Susac's Syndrome. *Am J Neuroradiol* 25:351–352
70. Bigaut K, Kremer L, Hacquard A, et al (2019) A case of acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy with aseptic meningitis and cerebral infarction. *Rev Neurol (Paris)* 175:329–331. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.06.011>
71. Brownlee WJ, Anderson NE, Sims J, Pereira JA (2016) Neurological complications of acute multifocal placoid pigment epitheliopathy. *J Clin Neurosci* 31:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.012>
72. Fauci AS, Haynes B, Katz P (1978) The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89:660–676. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-89-5-660>
73. Molloy ES, Langford CA (2006) Advances in the Treatment of Small Vessel Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am* 32:157–172. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2005.12.002>

74. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM (1979) Cyclophosphamide Therapy of Severe Systemic Necrotizing Vasculitis. *N Engl J Med* 301:235–238. <https://doi.org/10.1056/NEJM197908023010503>
75. Fauci AS, Wolff SM, Johnson JS (1971) Effect of Cyclophosphamide upon the Immune Response in Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 285:1493–1496. <https://doi.org/10.1056/NEJM197112302852701>
76. Salvarani C, Brown RD, Christianson TJH, et al (2015) Mycophenolate mofetil in primary central nervous system vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 45:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.02.008>
77. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al (2003) A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020286>
78. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al (2007) Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 56:2789–2797. <https://doi.org/10.1002/art.22754>
79. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al (2002) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis: Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 46:1309–1318. <https://doi.org/10.1002/art.10262>
80. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, et al (2001) Combined Treatment of Giant-Cell Arteritis with Methotrexate and Prednisone: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 134:106. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00010>
81. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al (2010) Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 304:2381. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1658>

82. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, et al (1984) HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR KAWASAKI DISEASE. *The Lancet* 324:1055–1058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91504-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91504-6)
83. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
84. Holle JU, Gross WL (2011) Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 23:7–11. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834115f9>
85. Salvarani C, Brown RD, Muratore F, et al (2019) Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 18:399–405. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.002>
86. De Boysson H, Arquizan C, Guillemin L, Pagnoux C (2013) Rituximab for Primary Angiitis of the Central Nervous System: Report of 2 Patients from the French COVAC Cohort and Review of the Literature. *J Rheumatol* 40:2102–2103. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130529>
87. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al (2008) Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum* 59:291–296. <https://doi.org/10.1002/art.23337>
88. Scolding NJ (2009) Central nervous system vasculitis. *Semin Immunopathol* 31:527–536. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0183-2>
89. Berlit P (2010) Review: Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord* 3:29–42. <https://doi.org/10.1177/1756285609347123>
90. Tanei T, Nakahara N, Takebayashi S, et al (2011) Primary Angiitis of the Central Nervous System Mimicking Tumor-Like Lesion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51:56–59. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.56>
91. H de B, Jj P, C A, et al (2017) Maintenance Therapy Is Associated With Better Long-Term Outcomes in Adult Patients With Primary Angiitis of the Central Nervous System. In:

Rheumatol. Oxf. Engl. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340158/>. Accessed 23 May 2020

92. MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, et al (2005) Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM Mon J Assoc Physicians* 98:643–654. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci098>
93. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, et al (2016) Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology* kew434. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew434>